

**CONTRACTION DE DIHYDROPYRANONES PAR L'IODE HYPERVALENT :
ACCÈS AUX γ -BUTYROLACTONES POLYSUBSTITUÉES**

par

Robin Dagenais

Mémoire présenté au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, 28 novembre 2019

Le 28 novembre 2019

*le jury a accepté le mémoire de Monsieur Robin Dagenais
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Legault
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Claude Spino
Évaluateur interne
Département de chimie

Professeur Guillaume Bélanger
Président-rapporteur
Département de chimie

SOMMAIRE

Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire portent sur le développement d'une nouvelle réaction de contraction de lactones assistées par des réactifs à base d'iode hypervalent. La méthode permet de former des isobenzofuranones par contraction d'isocoumarines et des butyrolactones par contraction de dihydropyranones. La réaction développée est rapide, stéréosélective, économique en atomes, peu nocive pour l'environnement et permet de former une grande étendue de lactones à cinq membres.

Le premier chapitre porte sur notre premier test de contraction de lactones, celui d'isocoumarines en isobenzofuranones. Le chapitre inclut la formation de ces isocoumarines. Plusieurs tentatives d'optimisation de la réaction sont décrites, incluant des modifications à la nature des réactifs, du solvant et de la température. Deux de ces tests d'optimisation ont mené à des résultats intéressants, le premier menant majoritairement au produit de contraction et le deuxième à la méthyloxylation de l'isocoumarine.

Les chapitres 2 et 3 portent sur la contraction de dihydropyranones en butyrolactones.

Le chapitre 2 porte sur la synthèse des dihydropyranones de départ. Cette synthèse comprend trois étapes, soit une réaction d'aldol-1,4 de Michael, suivi de l'hydrolyse du céto-ester formé, pour finir par une cyclisation et formation de la dihydropyranone. Au total, cette synthèse a permis la formation de 17 dihydropyranones différentes, possédant des groupements fonctionnels aux propriétés électroniques et stériques variés.

Le chapitre 3 porte sur la contraction des dihydropyranones formées dans le chapitre 2.

Ici aussi, les paramètres de la réaction de contraction sont optimisés pour donner le meilleur rendement et la meilleure sélectivité. L'efficacité de divers dérivés du HTIB est aussi explorée. Finalement, 15 butyrolactones ont été obtenues de cette manière, avec des rendements atteignant 83% et un ratio diastéréomérique de plus de 20 : 1 en faveur de la butyrolactone *trans*.

Iode hypervalent, iodane λ^3 dihydropyranone, butyrolactone, isocoumarine, phtalide, contraction

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier mon directeur de recherche, Claude Legault, pour m'avoir accueilli au sein de son groupe comme étudiant à la maîtrise. Claude a su m'épauler tout au long de mon parcours et me fournir le support et la motivation pour mener à bien mon projet. J'ai beaucoup appris durant mes deux ans dans son groupe, et c'est surtout grâce à sa passion pour la chimie et son désir d'enseigner à ses étudiants. Je suis particulièrement reconnaissant pour toutes les discussions que nous avons eu dans son bureau, qui ont su revigorer ma passion pour le projet.

J'aimerais également remercier les professeurs du département de chimie, particulièrement Guillaume Bélanger, Claude Spino et Jean Lessard. C'est Claude et Guillaume qui m'ont poussé, par la qualité de leur enseignement et par le plaisir manifeste qu'ils ont à enseigner, vers la chimie organique. Un merci particulier pour les cours de transformation des substances naturelles et de synthèse organique, deux de mes cours préférés. Je n'ai pas eu la chance d'avoir Jean dans mes cours, mais son éternelle présence et support lors des midis-mécanismes, des super groupes meetings et des séminaires ont été grandement appréciés. Peu de choses sont aussi réconfortantes que de voir Jean hocher énergétiquement de la tête pendant ta présentation importante.

Merci aussi à mes collègues de laboratoire, sans vous l'ambiance dans le laboratoire n'aurait certainement pas été la même. J'ai eu la chance d'avoir Vincent Guérin comme ami et collègue pendant toute ma maîtrise. C'est lui qui est venu en relève à Antoine pour ma formation et qui a répondu aux 1001 questions que j'avais. Merci aussi à David Lemire, l'autre maîtrise dans le laboratoire. Nous avons passé beaucoup de temps à seulement trois étudiants gradués dans le groupe, et avons donc tissé des liens très serrés. Merci à Antoine Jobin-Des Lauriers pour son apport au projet et pour m'avoir formé lors de mon dernier stage. Merci aussi aux autres étudiants du groupe, Odile Moutounet, Vincent Ducharme, et aux étudiants des groupes Spino et Bélanger, particulièrement Shawn Gallagher-Duval et Samuel Aubert-Nicols. Finalement un merci spécial à Tommy Lussier, petit dernier dans le laboratoire. Je suis certain qu'il saura mener avec brio la suite du projet, comme en témoignent déjà les résultats qu'il a obtenus et qui sont publiés dans notre article. Le projet est entre de bonnes mains.

J'aimerais ensuite remercier le personnel de soutien du département pour toute l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée. Merci à René Gagnon, Daniel Fortin, Philip Richter, Solange Thériault, Pierre-Alexandre Turgeon, Philippe Venne, Michel Trottier, Maurice Luc et François Rivard. Leur travail incessant facilite la vie de tous les étudiants du département et mérite d'être reconnu. Merci aussi à Jean-Marc Chapuzet, coordonnateur académique extraordinaire. Lorsque j'avais une question académique ou administrative, Jean-Marc était toujours prêt à y répondre avec le sourire aux lèvres et une bonne blague.

Je souhaite aussi remercier nos partenaires financiers, sans qui ma maîtrise n'aurait pu avoir lieu. Merci donc à l'Université de Sherbrooke, au Fonds de recherche du Québec – Nature et technologies (FRQNT), au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et au Centre en chimie verte et catalyse (CCVC).

Merci aussi à la grande bande de fous de ma promotion, Prometheus, 50^e promotion de chimie, pour un bac qui m'a donné le goût de poursuivre à la maîtrise. Une mention spéciale va à Laurent Antoine Provençal, pour avoir cuisiné mes repas pendant ma rédaction.

En terminant, j'aimerais remercier mes parents pour leur soutien inconditionnel tout au long de mon apprentissage. Merci beaucoup pour votre aide, ce mémoire est aussi le fruit de vos efforts.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	III
REMERCIEMENTS	IV
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES ÉQUATIONS	XIII
LISTE DES SCHÉMAS	XV
INTRODUCTION	1
I.1. Les γ -butyrolactones et les isobenzofuranones	1
I.1.1. Dans la nature	1
I.1.2. Formation des motifs	3
I.2. L'iode hypervalent	6
I.2.1. L'hypervalence	6
I.2.2. Nomenclature et catégories d'iode hypervalent	8
I.2.3. Réactivité	9
I.3. L' α -fonctionnalisation de cétones	11
I.3.1. L' α -tosyloxylation de cétones	11
I.3.2. Études mécanistiques	14
I.3.3. Les esters d'énols pour régler le problème de sélectivité	16
I.4. Naissance du projet	17
CHAPITRE 1. CONTRACTION DES ISOCOUMARINES	21
1.1. Introduction	21
1.2. Formation des isocoumarines de départ	22
1.3. Contraction des isocoumarines	24
1.3.1 Premiers tests de contraction	24
1.3.2. Contraction avec 2 équivalents d'iodane λ^3	25
1.3.3 Optimisation des conditions de réaction	26

1.4 Les effets de l'eau	27
1.4.1. Contraction d'isocoumarines à l'aide du PIDA	28
1.4.2 Réaction sans eau	28
1.5. Conclusion	30
CHAPITRE 2. LES DIHYDROPYRANONES : PRÉPARATION DES COMPOSÉS	32
2.1. Introduction	32
2.2. Stratégie de synthèse	32
2.2.1. Chemin synthétique	32
2.2.2. Choix de l'étendue	34
2.3. Formation du céto-ester	34
2.3.1. La réaction d'addition de Michael	34
2.3.2. La réaction de Mukaiyama	38
2.3.3. L'alkylation d'énamines	39
2.4. Formation du céto-acide	41
2.4.1. La méthode	41
2.4.2. Le cas du methyl 3-(2-oxycyclohexyl) butanoate	42
2.5. Formation de la dihydropyranone	44
2.5.1. Optimisation de la réaction	44
2.5.2. Formation d'une banque de dihydropyranones	47
2.5.3 Formation de dihydrooxepinones	48
2.6. Conclusion	49
CHAPITRE 3. CONTRACTION DES DIHYDROPYRANONES	51
3.1. Introduction	51
3.2. Preuve de concept	51
3.2.1 Preuve de concept avec une dihydropyranone simple	51
3.2.2 Preuve de concept avec une dihydropyranone chirale	52
3.3. Optimisation des conditions de réaction	53
3.3.1. Ajout d'un catalyseur acide	53
3.3.2. Utilisation de solvants halogénés	54
3.4. Test de contraction à l'aide de divers composés d'iode hypervalent	56
3.4.1. Contraction à l'aide du PIDA	56
3.4.2. Contraction à l'aide de dérivés du réactif de Koser	57

3.4.3. Test d'un iodane cyclique, le 1-hydroxy-1 λ^3 -benzo[d][1,2]iodaoxol-3(1H)-one	60
3.4.4. Test d'un iodane coordonné, le « hydroxy(2-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)- λ^3 -iodanéyl 4-méthylbenzènesulfonate	61
3.5. Étendue de la réaction de contraction	63
3.5.1. Effet d'un groupement R ₂ sur la réaction de contraction	63
3.5.2. Effet d'un groupement R ₃ sur la réaction de contraction	64
3.5.3. Effet du groupement R ₁ sur la réaction de contraction	66
3.5.4. Formation d'un centre spiro par contraction	68
3.6. Conclusion	68
CONCLUSION GÉNÉRALE	70
Futur du projet	71
RÉFÉRENCES ET NOTES	73
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	76
General remarks	77
Experimental Procedures	78
Characterization Data of chapter 1	80
3-methyl-1-oxo-1H-isochromen-4-yl methanesulfonate (82a)	82
Characterization Data of chapter 2	83
Characterization Data of chapter 3	93
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE ¹ H, ¹⁹ F ET ¹³ C	107
ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ <i>TRANS</i> -74B	147

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	acétyle
ACN	acétonitrile (aussi MeCN)
Aq	aqueux
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique
CAM	cerium ammonium molybdate
DCM	dichlorométhane
DMF	diméthylformamide
DMP	periodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
2,4-DNP	2,4-dinitrophénol
DRX	diffraction des rayons X
<i>ee</i>	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
ESI	ionisation par électrospray
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
HTIB	[hydroxy(tosyloxy)iodo]bène (réactif de Koser)
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IBX	Acide Iodoxybenzoïque
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	ligand
M	métal
M ⁺	masse ionisée
<i>m</i>	<i>méta</i>
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -peroxybenzoïque
Me	méthyle
Ms	méthanesulfonyl
MsOH	acide méthanesulfonique

NHC	carbène N-hétérocyclique
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	acide <i>para</i> -toluènesulfonique hydraté
Ph	phényle
PIDA	(diacetoxyiodo)benzène
PIFA	(bis(trifluoroacetoxy)iodo)benzène
ppm	parties par million
r.d.	ratio diastéréomérique
RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.a.	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilane
TMSOK	triméthylsilanoate de potassium
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonique
UV	ultraviolet
x	halogène

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1 : Contractions de dihydropyranones rapportées dans la littérature et tests de ces paramètres	20
Tableau 1-2 . Effet du nombre d'équivalents de réactif sur le taux de conversion de l'isocoumarine.	29
Tableau 2-1 : Tests de formation du composé 83v	43
Tableau 2-2 : Tests de formation de la dihydropyranone 73c à partir du céto-acide.....	45
Tableau 3-1 : Effet du catalyseur sur le temps de réaction, le rendement et le ratio diastéréomérique..	54
Tableau 3-2 : Effet du solvant sur le temps de réaction, le rendement et le ratio diastéréomérique	55
Tableau 3-3 : Contraction de la dihydropyranone 73b à l'aide de divers composés d'iodane λ^3	59

LISTE DES FIGURES

Figure I-1: Squelettes γ -butyrolactone et isobenzofuranone	1
Figure I-2: Quelques produits naturels comportant des γ -butyrolactones ayant une structure monocyclique, bicyclique et tricyclique.....	2
Figure I-3: Quelques phtalides naturels et synthétiques connus	2
Figure I-4: Distinction entre PCl_3 , un composé classique, et PCl_5 , un composé hypervalent	6
Figure I-5: Structure d'un lien hypervalent	7
Figure I-6: Combinaison linéaire des orbitales atomiques du lien Cl-I-Cl.....	8
Figure I-7: Principaux iodanes de chaque catégorie ainsi que leurs abréviations	9
Figure 1-1. Isocoumarines sélectionnées pour la preuve de concept	21
Figure 1-2: Structure présumée de l'inconnu 81 et structure obtenue de son homologue 82	30
Figure 2-1: Numérotation IUPAC pour une dihydropyranone	32
Figure 2-2: Dihydropyranones retenues pour étudier l'étendue de réaction.....	35
Figure 2-3: Céto-esters à former	39
Figure 2-4: Rendement des céto-esters 85u et 95v	40
Figure 3-1: Image 3D de la butyrolactone trans- 74b obtenue par DRX.....	53
Figure 3-2: Dérivés de réactifs de Koser déjà disponibles.....	58
Figure 3-3: Divers iodanes cycliques	61
Figure 3-4: Les iodanes coordonnés possèdent un lien de coordination intramoléculaire	62

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation I.1	11
Équation I.2	12
Équation I.3	17
Équation I.4	17
Équation 1.1	22
Équation 1.2	25
Équation 1.3	25
Équation 1.4	27
Équation 1.5	27
Équation 1.6	28
Équation 1.7	29
Équation 2.1	36
Équation 2.2	36
Équation 2.3	38
Équation 2.4	38
Équation 2.5	39
Équation 2.6	40
Équation 2.7	41
Équation 2.8	41
Équation 2.9	46
Équation 2.10	48
Équation 3.1	52
Équation 3.2	52
Équation 3.3	57
Équation 3.4	57
Équation 3.5	60
Équation 3.6	61
Équation 3.7	61

Équation 3.8	63
Équation 3.9	66
Équation 3.10	67
Équation C.1	72
Équation C.2	73
Équation C.3	73

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I-1.....	3
Schéma I-2.....	5
Schéma I-3.....	9
Schéma I-4.....	10
Schéma I-5.....	10
Schéma I-6.....	12
Schéma I-7.....	13
Schéma I-8.....	14
Schéma I-9.....	15
Schéma I-10.....	16
Schéma I-11.....	18
Schéma 1-1.....	21
Schéma 1-2.....	22
Schéma 1-3.....	23
Schéma 1-4.....	23
Schéma 1-5.....	24
Schéma 1-6.....	26
Schéma 1-7.....	30
Schéma 2-1.....	33
Schéma 2-2.....	33
Schéma 2-3.....	35
Schéma 2-4.....	36
Schéma 2-5.....	37
Schéma 2-6.....	37
Schéma 2-7.....	38
Schéma 2-8.....	40
Schéma 2-9.....	42
Schéma 2-10.....	43
Schéma 2-11.....	47

Schéma 2-12	47
Schéma 2-13	50
Schéma 3-1	51
Schéma 3-2	56
Schéma 3-3	58
Schéma 3-4	62
Schéma 3-5	64
Schéma 3-6	65
Schéma 3-7	66
Schéma 3-8	67
Schéma 3-9	69
Schéma C-1	70
Schéma C-2	71

INTRODUCTION

I.1. Les γ -butyrolactones et les isobenzofuranones

Les γ -butyrolactones et les isobenzofuranones sont deux squelettes similaires, présentant un cycle à cinq membres et contenant une fonction ester (**figure I-1**). Pour l'isobenzofuranone, la lactone forme un bicyclic avec un cycle aromatique.

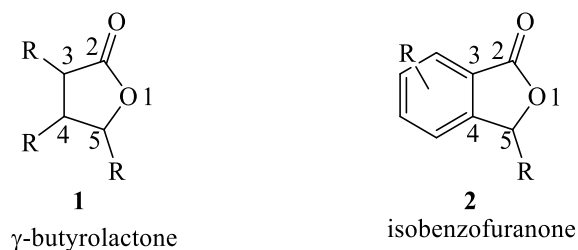


Figure I-1: Squelettes γ -butyrolactone et isobenzofuranone

I.1.1. Dans la nature

Le squelette γ -butyrolactone est un motif présent dans environ 10% des produits naturels connus.¹ Cet élément de structure est aussi très présent en chimie médicinale, il est retrouvé dans des composés antibiotiques, antifongiques, anti-inflammatoires, antiviraux et autres (**figure I-2**). On retrouve ces γ -butyrolactones sous forme monocyclique, mais aussi comme pièce de composés bicycliques ou tricycliques.

Le motif isobenzofuranone est aussi présent dans la nature, mais on le retrouve moins fréquemment que les γ -butyrolactones. Entre autres, le squelette isobenzofuranone forme la base d'un petit groupe de produits naturels, les phtalides (**figure I-3**). Les phtalides sont les agents bioactifs de plusieurs espèces de plantes et champignons utilisés en médecine traditionnelle. Ils possèdent donc, comme les γ -butyrolactones, des activités biologiques variées. Il existe aussi plusieurs phtalides synthétiques, comme la phénolphtaléine, utilisée comme indicateur pH.

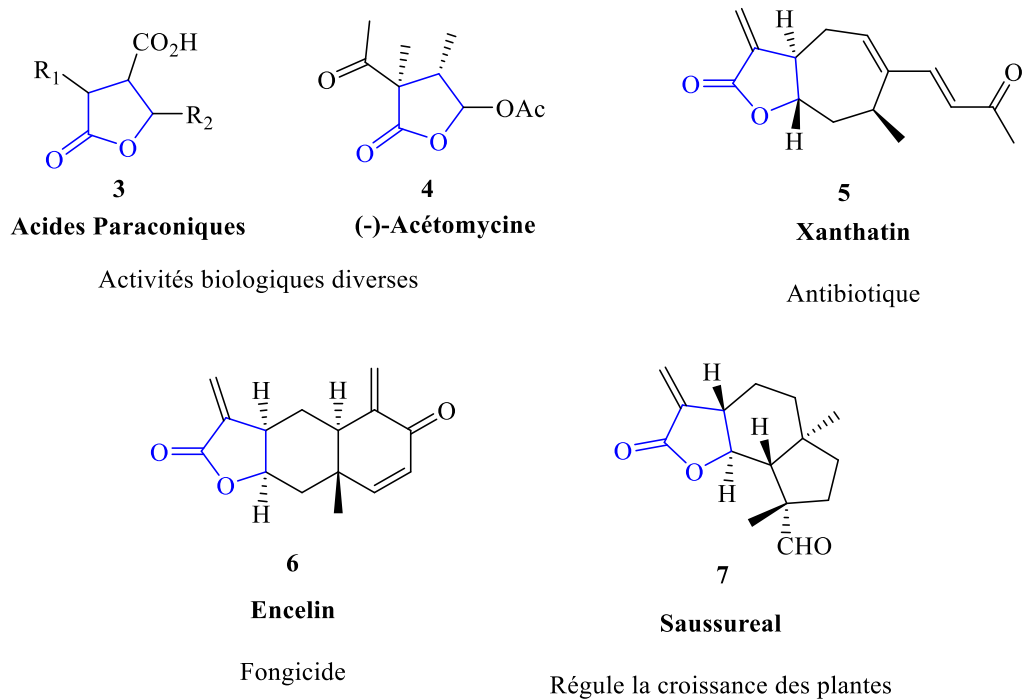


Figure I-2: Quelques produits naturels comportant des γ -butyrolactones ayant une structure monocyclique, bicyclique et tricyclique.

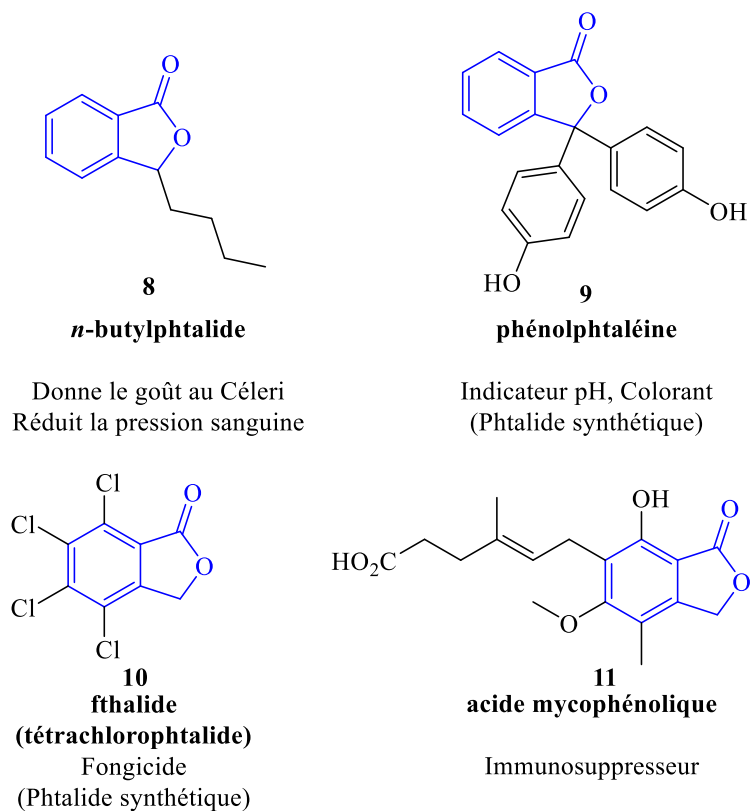


Figure I-3: Quelques phtalides naturels et synthétiques connus

I.1.2. Formation des motifs

Malgré leur abondance dans la nature et leur utilité, il existe peu de méthodes génériques pour fabriquer les motifs γ -butyrolactones et isobenzofuranones, surtout de manière stéréocontrôlée.

I.1.2.1. Formation des γ -butyrolactones

La méthode la plus simple pour former un motif γ -butyrolactone est la lactonisation d'un composé acyclique (**schéma I-1A**). Les lactones sont avant tout des esters cycliques et donc peuvent être obtenues par une simple estérification de Fischer intramoléculaire.² Cependant, cette méthode ne permet pas de contrôler la stéréochimie des groupements sur la lactone. Ceux-ci doivent déjà être présents sur le composé **12** de départ. Par contre, elle permet de former un lien entre le O-1 et le C-2

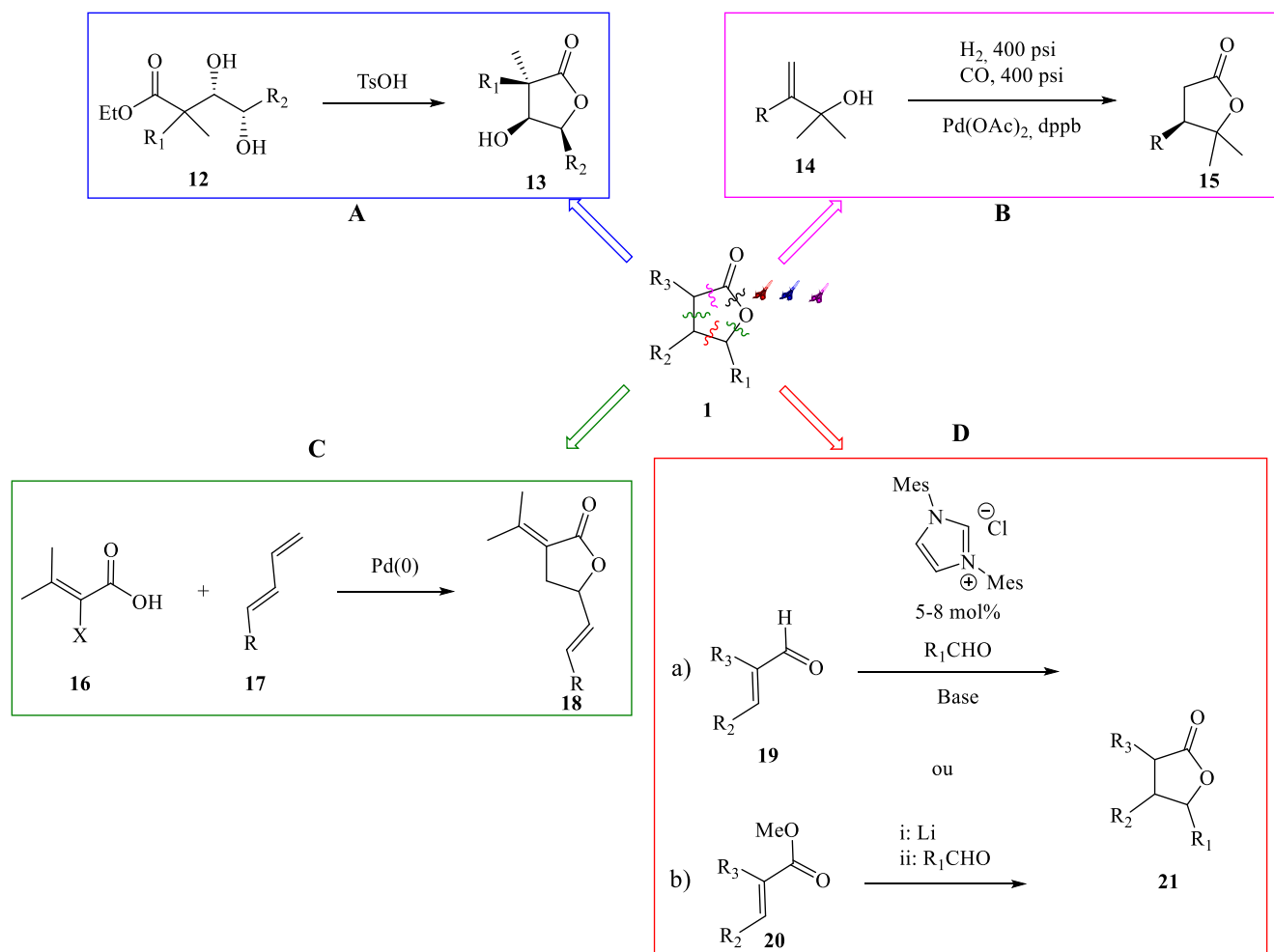


Schéma I-1

Des γ -butyrolactones peuvent aussi être formées par cyclocarbonylation d'alcools allyliques (**14**), catalysée au palladium (**schéma I-1B**).³ Cette méthode a l'avantage d'être modérément énantiosélective (25-84% *ee*), mais est très dépendante du solvant et de la température, et nécessite des gaz sous haute pression. Dans cette réaction, le C-2 se lie avec le O-1 et le C-3 pour former la lactone **15**.

Le palladium peut aussi être utilisé comme catalyseur pour effectuer l'hétéro-annélation de diènes (**schéma I-1C**).⁴ Ici, contrairement aux autres méthodes, le lien entre le carbonyle et l'oxygène cyclique est déjà formé (**16**). L'hétéro-annélation permet plutôt de relier les C-3 et C-4, ainsi que le O-1 avec le C-5. L'alcène restant sur le produit peut servir de bon levier synthétique.

La dernière méthode démontrée dans le **schéma I-1** est l'annélation directe entre deux carbonyles. Cette réaction peut se faire entre deux aldéhydes, dont un aldéhyde α,β -insaturé (**19**), en utilisant un catalyseur NHC (**schéma I-1D** (a)). Le catalyseur se lie à l'aldéhyde α,β -insaturé, formant ainsi un homoénolate, qui attaque ensuite l'autre aldéhyde. Le carboxylate ainsi formé effectue la cyclisation et expulse le catalyseur régénéré, pour donner la butyrolactone **21**.⁵ L'annélation peut aussi se faire entre un aldéhyde et un ester α,β -insaturé (**20**), à l'aide du lithium (**schéma I-1D** (b)). Cette fois-ci, c'est le lithium qui permet la formation de l'homoénolate par transfert monoélectronique.⁶ Dans les deux cas, le C-4 vient se lier au C-5 et encore une fois, le O-1 se lie au C-2.

I.1.2.2. Formation des isobenzofuranones

Comme dans le cas des butyrolactones, le moyen le plus courant pour obtenir les isobenzofuranones est de cycliser par formation du lien de l'ester. Cette cyclisation peut se faire par simple estérification (**schéma I-2A** (a)) ou par substitution nucléophile S_N2' d'un acide carboxylique sur un alcool allylique (**23**) à l'aide d'un catalyseur au palladium (**schéma I-2A** (b)).⁷ La liaison peut aussi être formée par une réaction de type Cannizzaro-Tishchenko, entre un aldéhyde et une cétone (ou un autre aldéhyde) (**schéma I-2A** (c)). Dans cette réaction, un catalyseur nucléophile (NaCN), vient additionner sur l'aldéhyde. Après un transfert d'hydrure du carbone de la cyanohydrine sur la cétone, l'alcoolate formé vient réattaquer le carbonyle et éjecter le catalyseur, pour former l'isobenzofuranone (**2**).⁸

L'annélation se fait aussi en liant le C-2 avec le O-1 et le C-3. Ces liens peuvent être formés par incorporation d'un isonitrile suivi d'une hydrolyse (**schéma I-2B** (a)). Cette réaction nécessite une cétone aromatique *ortho*-halogénée (**26**) comme réactif de départ. Après l'addition oxydante d'un catalyseur de palladium(0) puis insertion de l'isocyanure de *tert*-butyle, il y a formation d'un lien O-Pd, suivie d'une

élimination réductrice, pour donner le composé **27**.⁹ L'hydrolyse en milieu acide permet ensuite d'obtenir la lactone **28**. Une méthode alternative est d'utiliser un alcool benzylique (**29**) plutôt qu'une acétophénone et du formaldéhyde au lieu de l'isonitrile (**schéma I-2B** (b)).¹⁰

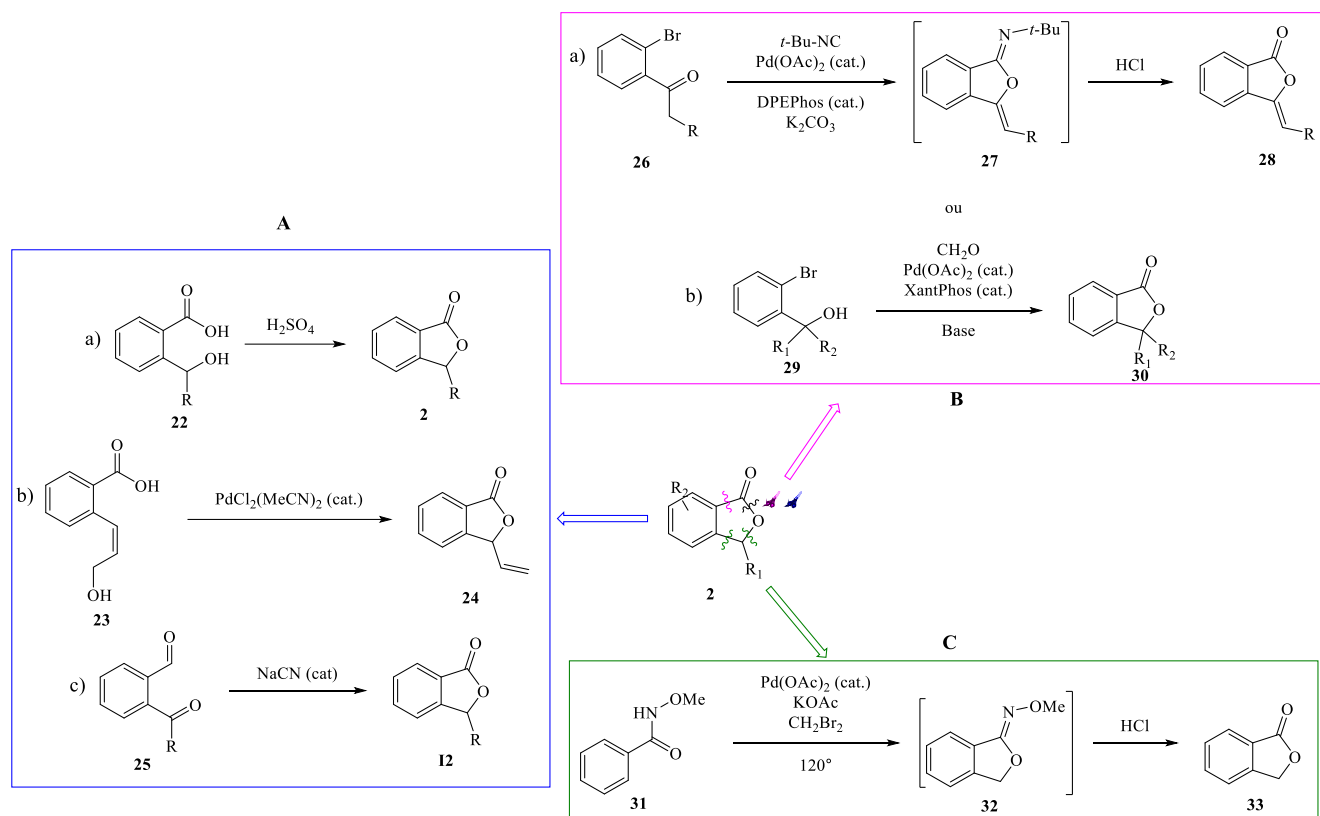


Schéma I-2

Finalement, le squelette isobenzofuranone peut être obtenu par cyclisation d'un *N*-méthoxybenzamide (**31**), catalysée encore une fois au palladium (**schéma I-2C**). La réaction passe par la formation de l'intermédiaire isobenzofuranimine (**32**) et permet de relier le C-5, provenant du solvant, au reste de l'isobenzofuranone. Une hydrolyse mène ensuite au produit **33**.¹¹

Les méthodes de formation des butyrolactones et des isobenzofuranones utilisent souvent le palladium ou un autre métal de transition comme catalyseur. Ces métaux peuvent être très coûteux, en plus d'être potentiellement nocifs pour l'environnement. Heureusement, il existe une alternative moins dispendieuse et moins toxique pour remplacer ces métaux lourds: l'iode hypervalent.

I.2. L'iode hypervalent

L'iode est le 53^e élément du tableau périodique et un des éléments non-métallique et non-radioactif les plus lourds.¹² Cet élément est le moins électronégatif et le plus facilement polarisable, possédant six états d'oxydation (-1, 0, +1, +3, +5 et +7). L'iode est présent dans la nature sous forme de sel ou dans le corps humain sous forme organique. On retrouve entre autres une grande quantité d'iode dans les hormones thyroïdiennes.¹³ Les réactifs d'iode peuvent présenter des structures et réactivités similaires aux métaux de transition, mais sont peu coûteux et moins nocif pour l'environnement, ce qui en fait une bonne alternative en chimie verte. Une catégorie de réactifs d'iode est particulièrement efficace pour remplacer les métaux lourds et coûteux : les réactifs d'iode hypervalent.

I.2.1. L'hypervalence

L'hypervalence est un concept apparu au courant du 20^e siècle, pour expliquer pourquoi certains composés ne semblent pas respecter la règle de l'octet, formulée en 1916 par Lewis.¹⁴ À première vue, les composés hypervalents possèdent plus de huit électrons de valence. Par exemple, dans le pentachlorure de phosphore (**figure I-4**), l'atome central de phosphore fait cinq liens avec des atomes de chlore, totalisant 10 électrons sur sa couche de valence.

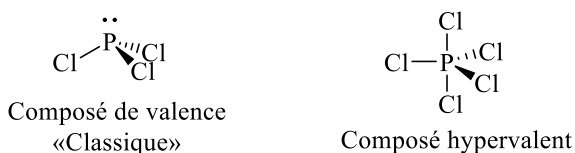


Figure I-4: Distinction entre PCl_3 , un composé classique, et PCl_5 , un composé hypervalent

Au fil du temps, plusieurs chercheurs ont tenté d'expliquer ce phénomène, pour pouvoir concilier les composés hypervalents avec la règle de l'octet.¹⁵ Ainsi, dans les années 20, Lewis a proposé le modèle d'octet étendu.¹⁶ Pour lui, les liens covalents 2-centres 2-électrons (2c-2e) étaient maintenus. C'étaient plutôt les orbitales d qui entraient en jeu. Selon la théorie de l'hybridation des orbitales, le PCl_3 est hybridé sp^3 . En utilisant les orbitales d pour expliquer l'hypervalence, le PCl_5 serait ainsi hybridé sp^3d . Cette théorie ne faisait cependant pas l'unanimité. Pour Irving Langmuir, la règle de l'octet ne pouvait pas être étendue. Les liens supplémentaires sur l'atome central étaient donc des liens ioniques (par exemple, le PCl_5 serait représenté « $\text{PCl}_4^+ \text{Cl}^-$ »).¹⁷

Une décennie plus tard, un nouveau modèle a été mis de l'avant par Sugden. Selon lui, l'hypervalence pouvait s'expliquer par la présence de liens à 2-centres 1-électron (2c-1e).¹⁸ Il n'y avait donc ni octet étendu, ni lien ionique. Cette théorie, peu acceptée à l'époque, a par la suite été partiellement reprise en 1951 par Robert E. Rundle et George C. Pimentel, avec leur théorie du lien 3-centres 4-électrons (3c-4e).¹⁹

En 1990, des analyses computationnelles réalisées par Magnusson ont permis de démontrer que les orbitales d n'étaient pas impliquées dans les liens hypervalents, réfutant la théorie proposée par Lewis et appuyant ainsi la théorie du modèle 3c-4e.²⁰

I.2.1.1. Le modèle 3c-4e

Contrairement à un lien covalent, qui relie deux atomes par deux électrons, le lien hypervalent est formé par 3 atomes, qui se partagent 4 électrons (**figure I-5**). Par exemple, dans le (dichloroiodo)benzène, un composé d'iode hypervalent, le lien hypervalent passe d'un ligand chloré à l'autre, traversant l'atome central d'iode. Le lien covalent avec le phényle, ainsi que les deux doublets non-liants viennent ensuite compléter la bipyramide trigonale.

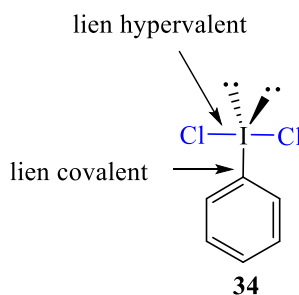


Figure I-5: Structure d'un lien hypervalent

Le lien hypervalent peut être représenté par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques entre l'iode et ses ligands. En effet, les trois centres du lien forment deux orbitales moléculaires, combinaison des deux orbitales atomiques de l'iode et de chaque orbitale des chlores. Les quatre électrons sont séparés dans ces deux orbitales moléculaires, une liante et une non-liante (**figure I-6**).

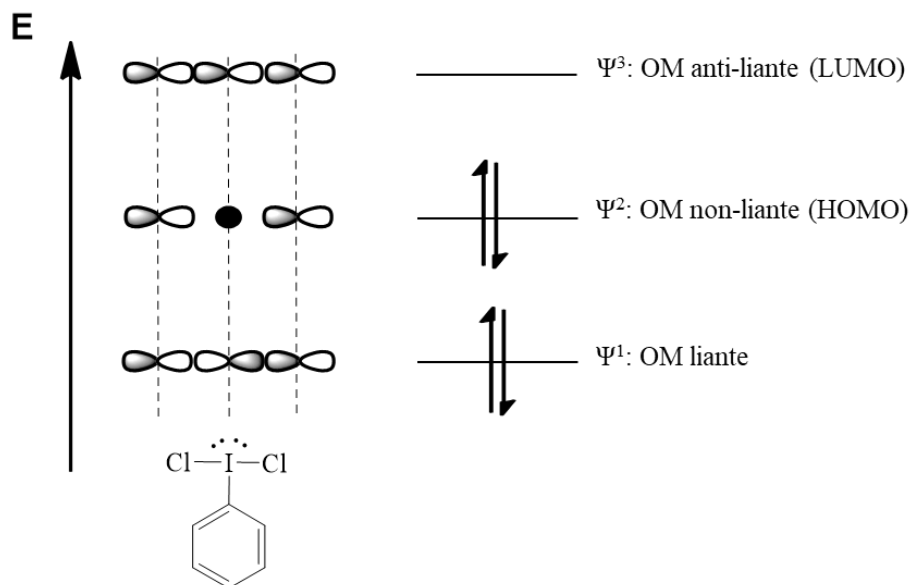


Figure I-6: Combinaison linéaire des orbitales atomiques du lien Cl-I-Cl

Dans l'orbitale moléculaire liante, qui est de plus basse énergie, les deux électrons sont complètement délocalisés entre les trois centres. Dans l'orbitale non-liante, qui est la HOMO, la densité électronique est plutôt concentrée sur les deux ligands et non sur l'atome central.

Les liens hypervalents possèdent donc le caractère des liaisons ioniques et des liens covalents, ce qui en font de bons leviers synthétiques. La liaison hypervalente est plus longue que la liaison covalente, ce qui aide à diminuer l'encombrement autour de l'atome central.

I.2.2. Nomenclature et catégories d'iode hypervalent

Malgré le fait qu'il a été démontré qu'en réalité ces composés ne dépassent pas la règle de l'octet, en nomenclature des composés hypervalents, la notation N-X-L est souvent utilisée. N représente le nombre d'électrons de valence sur l'atome hypervalent, X la nature de cet atome et L le nombre de ligands.²¹

L'IUPAC possède sa propre règle de nomenclature concernant les composés hypervalents. Dans ce système, les liaisons hypervalentes sont désignées par la lettre grecque λ , suivie du degré d'oxydation de l'atome hypervalent.

Il existe trois catégories de réactifs d'iode hypervalent, organisés selon l'état d'oxydation de l'iode. La plus grande et la plus polyvalente est celle des iodanes λ^3 , suivie par celle des iodanes λ^5 . Finalement, il existe quelques composés inorganiques d'iodates λ^7 (**figure I-7**).

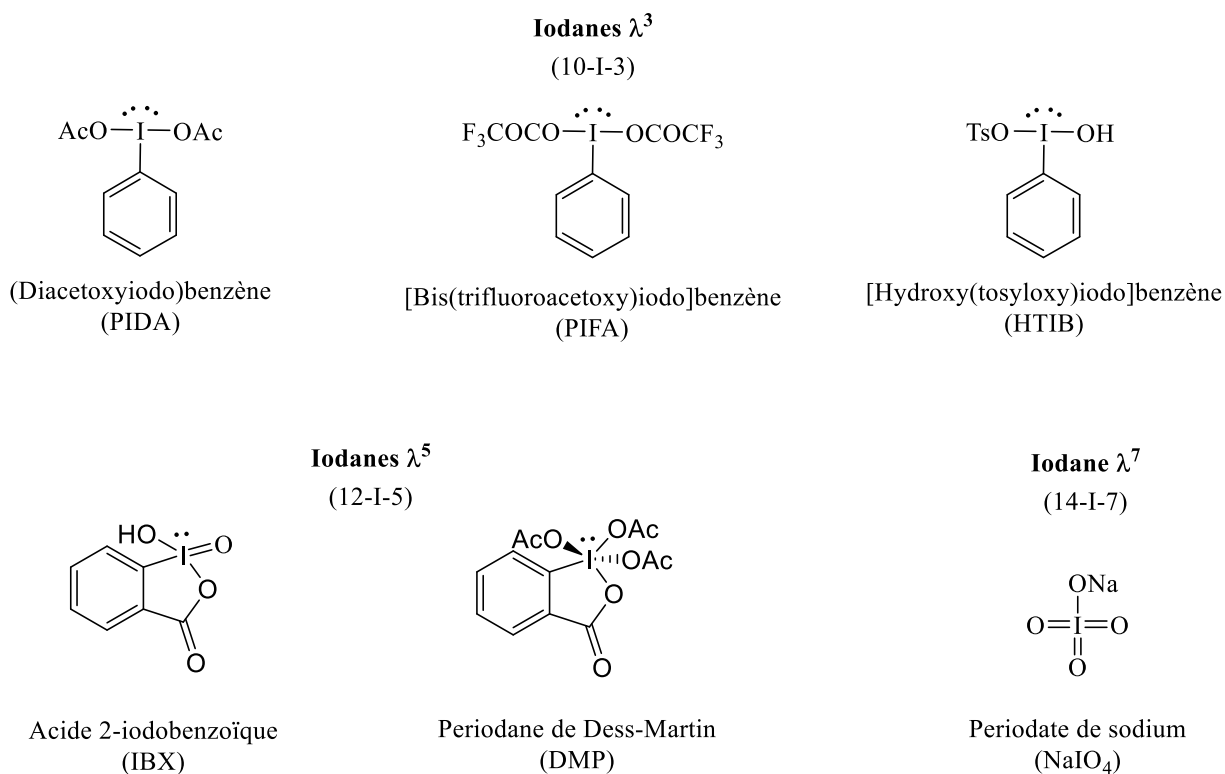
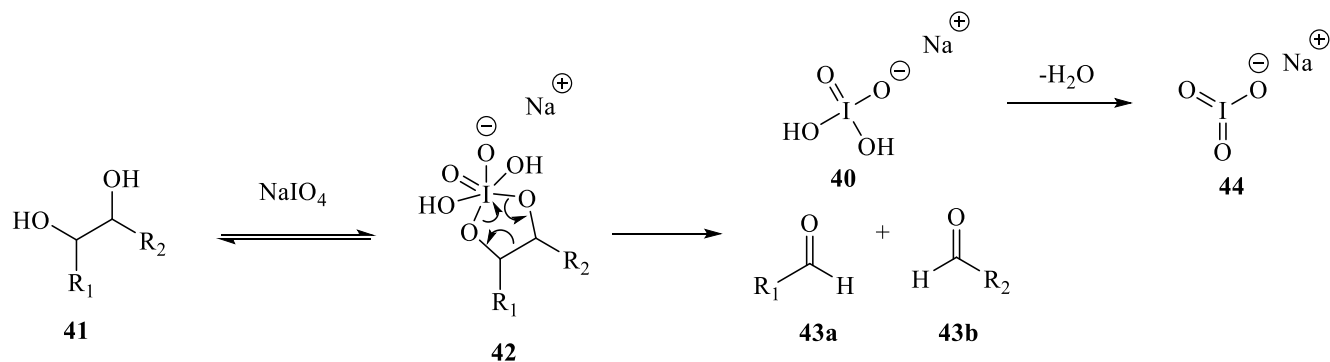


Figure I-7: Principaux iodanes de chaque catégorie ainsi que leurs abréviations

I.2.3. Réactivité

La réactivité des composés d'iode hypervalent varie selon leur niveau d'oxydation, mais ils sont tous utilisés comme oxydants. Le periodate de sodium et les autres iodates λ^7 sont surtout utilisés dans le clivage de diols, pour former deux aldéhydes (**schéma I-3**).²²



Les réactifs d'iode λ^5 , comme le IBX et le DMP, sont couramment utilisés pour l'oxydation d'alcools (**schéma I-4**).²³ Ils servent d'alternatives aux réactifs de Swern et de Jones, et sont peu toxiques et nocifs pour l'environnement.

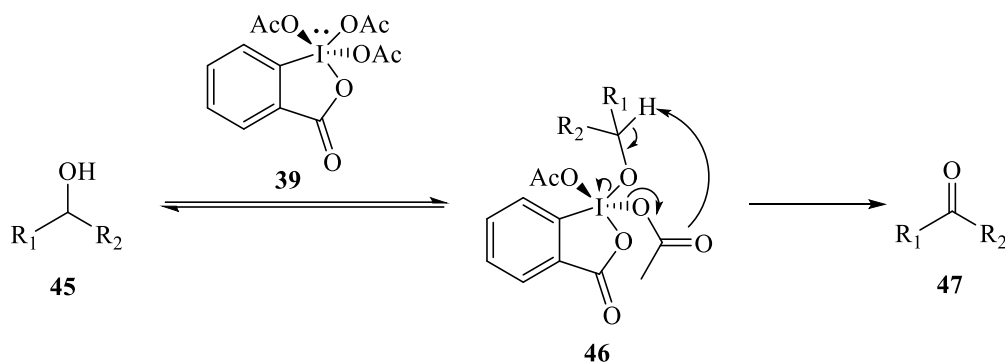
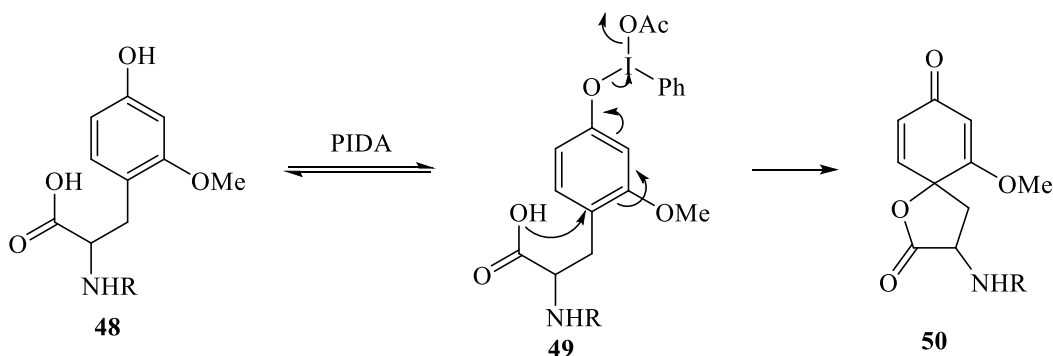


Schéma I-4

Les iodanes λ^3 , contrairement aux deux autres catégories, ont plus d'une corde à leur arc et sont donc de plus en plus utilisés en synthèse de produits naturels. Les réactifs comme le PIDA et le PIFA sont fréquemment utilisés dans la désaromatisation oxydante de phénols (**schéma I-5 i**), dans le réarrangement de Hoffman (**schéma I-5 ii**) et dans bien d'autres réactions.²⁴

i: Désaromatisation oxydante de phénols



ii: Réarrangement de Hofmann

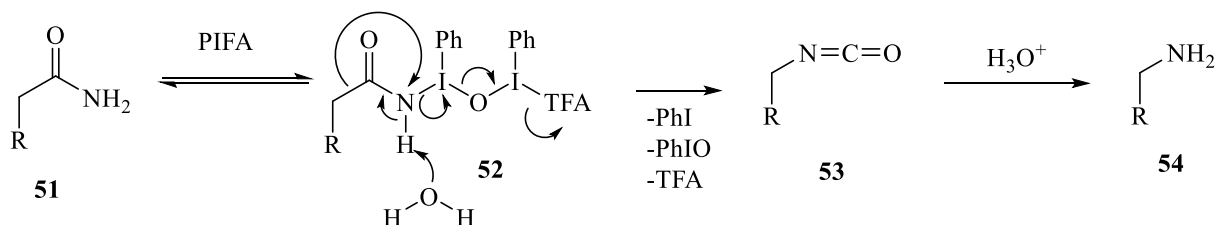


Schéma I-5

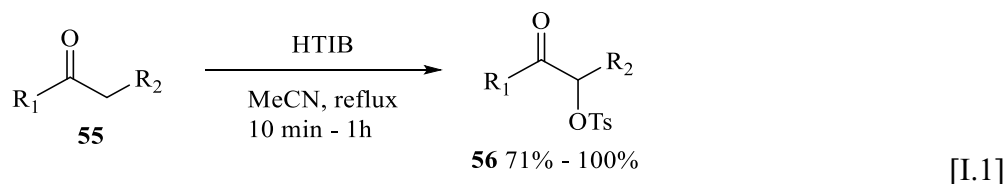
Une autre grande utilisation des iodanes λ^3 , qui inclut ce projet, est la synthèse de cétones α -fonctionnalisées.

I.3. L' α -fonctionnalisation de cétones

Les réactifs d'iode hypervalent peuvent être utilisés pour ajouter une panoplie de groupements fonctionnels en α d'un carbonyle, d'un halogène à un aryle, en passant par les groupements oxygénés.²⁵ De tous ces groupements, le tosyloxy (-OTs) est le plus souvent utilisé, en raison de son fort potentiel comme levier synthétique.

I.3.1. L' α -tosyloxylation de cétones

C'est Gérard F. Koser qui, en 1982, démontre la première α -tosyloxylation de cétones, à l'aide du HTIB (équation I.1).²⁶ En raison des études approfondies de Koser sur cet iodane λ^3 , le HTIB (**I-37**) est souvent surnommé le réactif de Koser.



Les recherches de Koser ont été reprises par plusieurs chercheurs dans les années suivantes, qui ont apporté quelques variations à la réaction d' α -tosyloxylation.

I.3.1.1. α -fonctionnalisation de dérivés de cétones

Toutes basées sur les résultats de Koser, plusieurs études ont démontré que l'iode hypervalent pouvait être utilisé pour fonctionnaliser des dérivés de cétones. Dès 1989, Moriarty et *al.* réussirent la synthèse d' α -sulfonyloxy cétones à partir d'éthers d'énols silylés (schéma I-6A).²⁷ Cette réaction est plus tard revisitée par Mizar et Wirth.²⁸ Leurs résultats seront étudiés en détails plus loin.

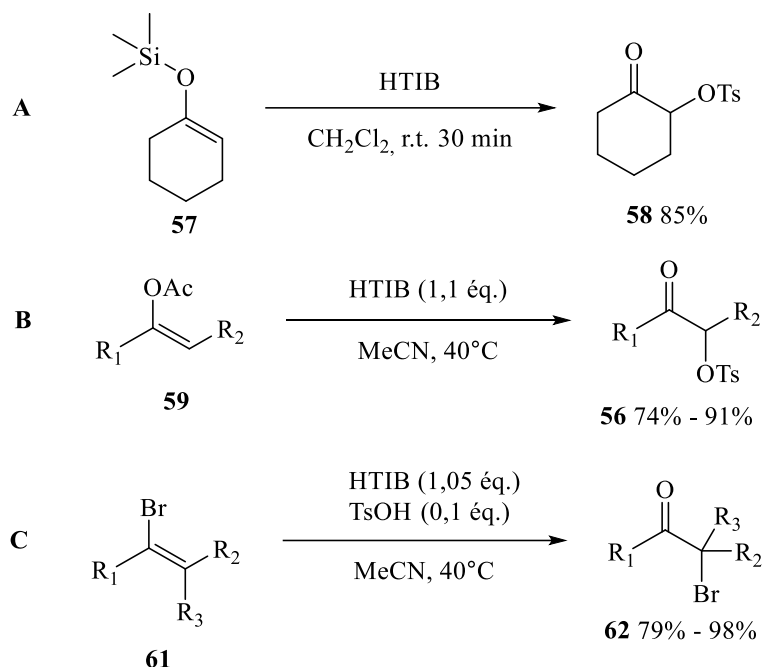
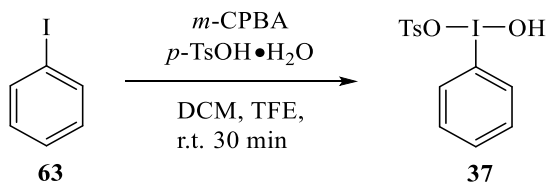


Schéma I-6

Au sein du groupe Legault, plusieurs chercheurs se sont aussi penchés sur la fonctionnalisation de dérivés de cétones.²⁹ Benoit Basdevant a ainsi étudié la réaction du HTIB sur les acétates d'énols (**schéma I-6B**).³⁰ Ses résultats ont été concluants et ont mené à des découvertes sur l'aspect stéréosélectif de la réaction, qui sera décrite plus loin. Enfin, Antoine Jobin-Des Lauriers a effectué l'hydrolyse oxydante d'halogénures vinyliques (**schéma I-6C**).³¹

I.3.1.2. α -Tosyloxylation en condition catalytique

Le HTIB peut être synthétisé facilement à partir de l'iodobenzène (PhI), en le traitant avec du *m*-CPBA et du *p*-TsOH•H₂O (**équation I.2**).³²



[I.2]

En 2006, Yamamoto et Togo démontrent que la réaction d' α -tosyloxylation de cétones peut se faire de manière catalytique, en formant le HTIB *in situ*, à partir d'une quantité catalytique de PhI (**schéma I-7**).³³

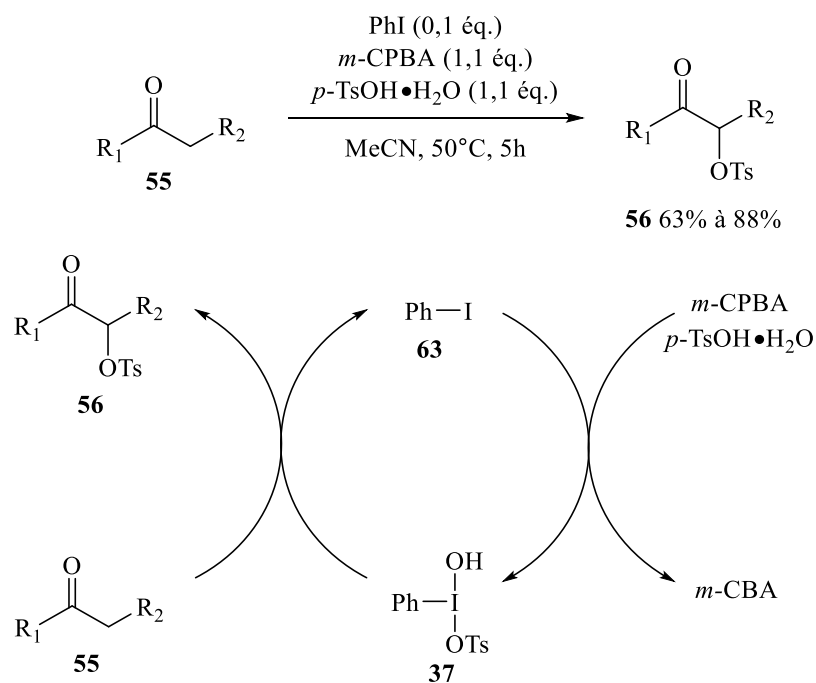


Schéma I-7

Bien que présentant peu d'intérêt pour la fonctionnalisation à l'aide du HTIB, cette méthode devient très utile lorsque le PhI est substitué par un dérivé plus complexe.

I.3.1.3. α -Tosyloxylation énantiosélective

Récemment, plusieurs chercheurs ont tenté d'effectuer l' α -tosyloxylation énantiosélective de cétones. Pour ce faire, la méthode de Yamamoto a été modifiée pour utiliser des dérivés chiraux de PhI. Ceux-ci pourraient influencer la stéréochimie des intermédiaires réactionnels et permettre l'obtention d'un produit énantioenrichi. Les principaux catalyseurs chiraux présentés ci-dessous (**schéma I-8**) ont donc été synthétisés et testés par différents groupes.

Les résultats ont cependant été décevants, la majorité des pré-catalyseurs résultant en de faibles énantiosélectivités. Pionniers dans le domaine, Wirth *et al.* ont réussi à obtenir un composé énantioenrichi à 39% *ee*, avec un faible rendement de 42% (composé **64**).³⁴ Les groupes de Berthiol³⁵ et Legault se sont ensuite rapprochés de la barre des 50% d'excès énantiomérique, avec les composés **65** (rendement de 50%, 46% *ee*) et **66** (rendement de 80%, 48% *ee*), respectivement.³⁶ Zhang et son équipe, avec leur

composé spiro (composé **67**), ont atteint 53% *ee*.³⁷ Plus récemment, la molécule **68** de Masson *et al.* leur a permis d'atteindre un excès énantiomérique de 67% *ee*, tout en gardant un bon rendement de 75%.³⁸

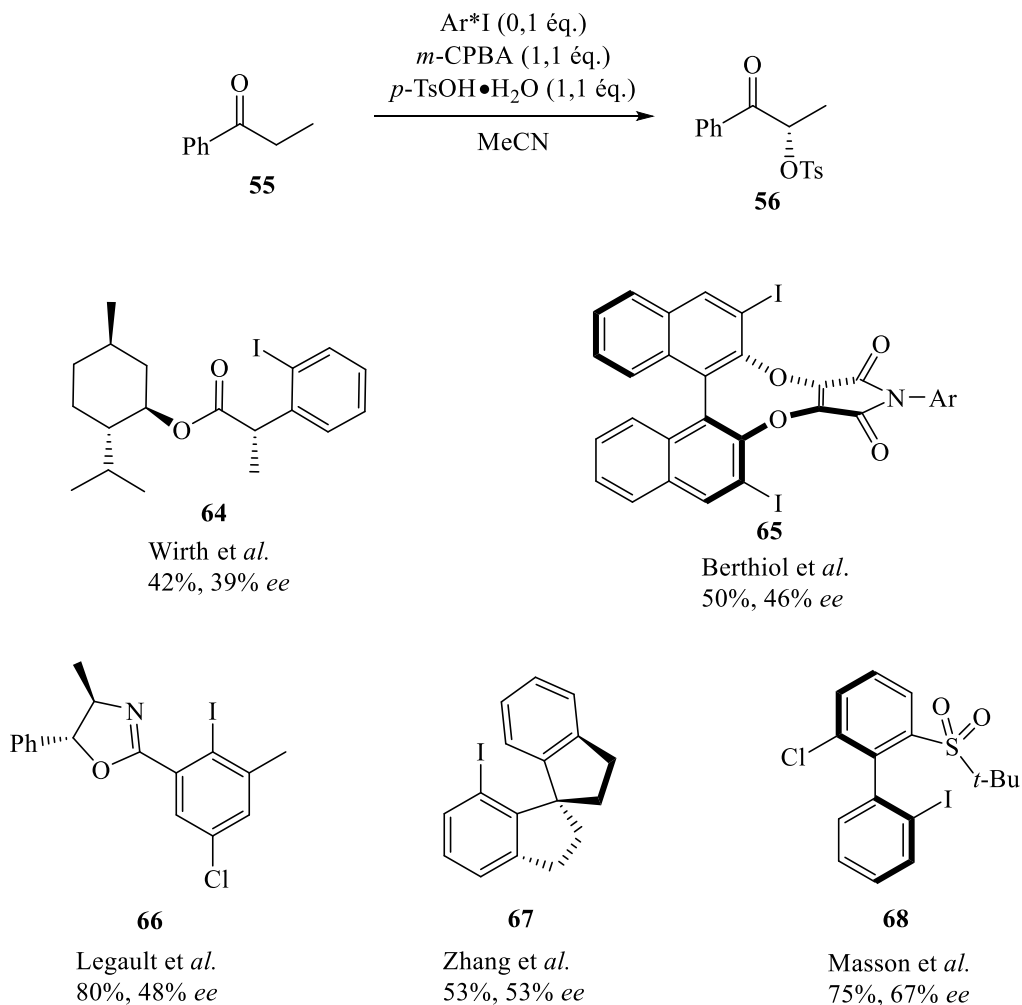


Schéma I-8

Ceci-dit, 67% *ee* est un bon départ, mais est encore insuffisant pour une application synthétique. Pour tenter d'élucider le problème de cette barrière en termes de sélectivité, le professeur Legault et son groupe se sont penchés sur l'aspect mécanistique de la fonctionnalisation de cétones.

I.3.2. Études mécanistiques

Malgré toutes les recherches portant sur l' α -tosyloxylation de cétones à l'aide d'iodanes λ^3 , le mécanisme de la réaction est longtemps demeuré flou. Jusqu'à ce moment, le mécanisme proposé pouvait passer par deux chemins différents (**schéma I-9**). Dans le chemin A, l'iode hypervalent vient se lier à l'oxygène de

la cétone **55**, expulsant du TsOH, pour obtenir la forme O-liée de l'intermédiaire A. L'acide formé effectue ensuite une réaction S_N2' pour former le composé voulu, ainsi que de l'iodobenzène et de l'eau. Dans le chemin B, c'est plutôt la forme énol **69**, haute en énergie, qui se lie à l'iode pour former l'intermédiaire B. Le TsOH expulsé vient ensuite faire une S_N2 pour expulser l'iode.

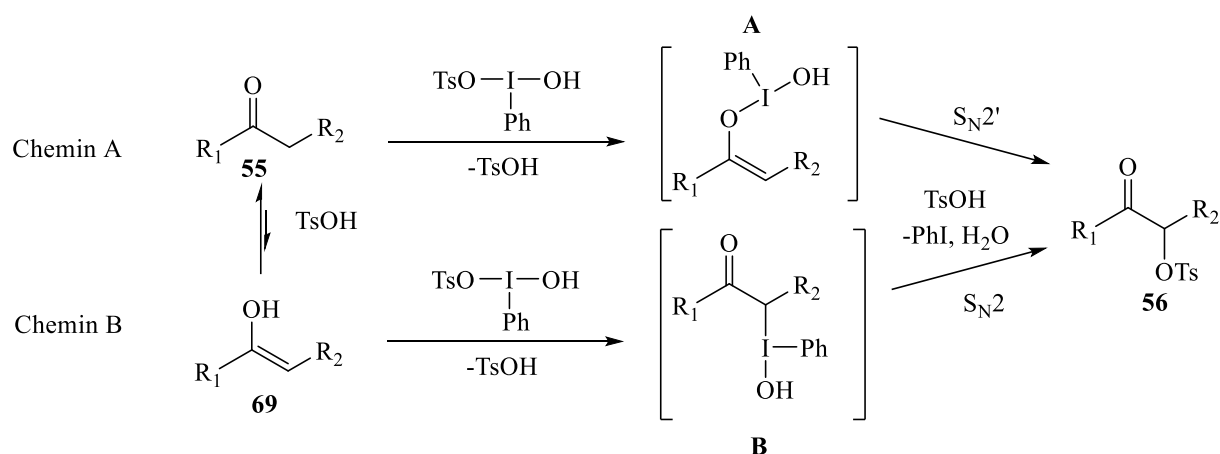


Schéma I-9

Pour tenter d'éclaircir le mécanisme et déterminer quel chemin était favorisé, Beaulieu et Legault ont réalisé une étude computationnelle.³⁹ Ils ont démontré que la tautomérisation de la cétone **55** en énol **69** par le TsOH est un processus endergonique, mais qui peut tout de même se produire à température ambiante. On retrouve donc un peu du produit **69** dans le mélange. Le mécanisme passe ensuite par un échange de ligand, pour obtenir les intermédiaires A et B. Dans cet échange, un nouveau nucléophile, soit l'énol ou la cétone, vient remplacer un des ligands L sur l'iode. Comme ces nucléophiles sont faibles, le mécanisme d'échange passera d'abord par une dissociation du ligand L, ou ionisation de l'iode (**schéma I-10**). Le Nu viendra ensuite se lier à l'iode ionisé. Comme la tautomérisation à l'étape précédente, l'échange dissociatif de ligand est un processus endergonique.

Alors que, individuellement, la tautomérisation et l'ionisation du réactif de Koser sont deux processus pouvant se faire à température ambiante, la somme de ces étapes est trop haute en énergie. Le **chemin B** est donc peu probable.

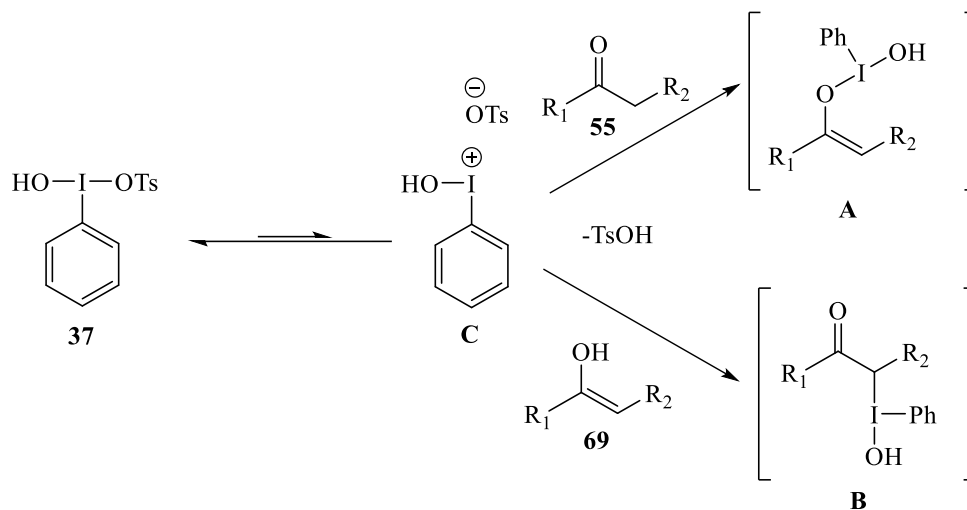


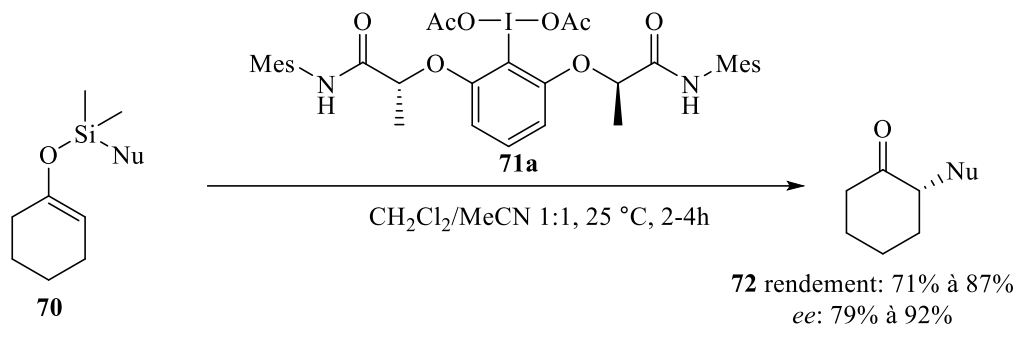
Schéma I-10

Finalement, Beaulieu et Legault ont étudié une potentielle isomérisation entre les deux intermédiaires du mécanisme (intermédiaires **A** et **B**). Une étude similaire réalisée par Norrby et Olofsson avait démontré qu'avec des sels de diaryliodonium, l'isomérisation entre les intermédiaires A et B est possible et même facile.⁴⁰ Cependant, Beaulieu et Legault ont remarqué que dans le cas des réactifs de type HTIB, l'énergie d'activation pour cette isomérisation est trop élevée. Cette différence est probablement due au phénomène de l'influence *trans*.⁴¹ Le ligand à 180° (ou *trans*) par rapport à l'énolate de l'intermédiaire **A** (ou la cétone de l'intermédiaire **B**) a une influence importante sur la stabilité du lien I-O (ou I-C). Un groupement plus donneur par induction, comme le deuxième phényle du sel de diaryliodonium, déstabilise ce lien et abaisse la barrière d'activation de l'isomérisation.

Ainsi, le **chemin A** semble être le mécanisme le plus probable pour l' α -tosyloxylation de cétones. Cela signifie que les iodoarènes chiraux sont loin du centre stéréogénique en formation et ont donc une influence limitée sur la stéréosélectivité. Dans le **chemin B**, la formation du nouveau centre stéréogénique implique une liaison directe avec l'iode. Le catalyseur chiral aurait donc une bien plus grande influence sur la stéréosélectivité.

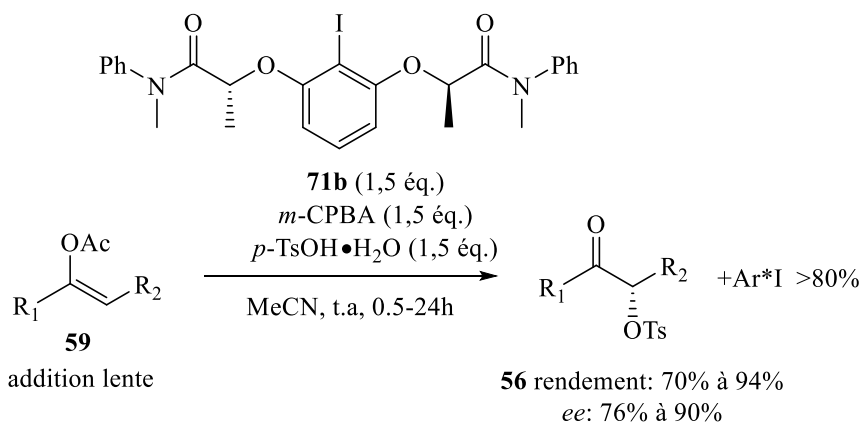
I.3.3. Les esters d'énols pour régler le problème de sélectivité

Pour forcer le passage par le **chemin B**, les dérivés de cétones mentionnés précédemment ont été employés. Ainsi, Wirth *et al.* ont réussi la fonctionnalisation d'un éther d'énol silylé à l'aide d'un composé d'iode hypervalent chiral (**équation I.3**).²⁸ Lors de cette réaction, ils ont obtenu des excès énantiomériques entre 79% et 92% *ee*.



[I.3]

Benoît Basdevant a lui utilisé les acétates d'énols, pour résoudre le problème de sélectivité, obtenant ainsi plusieurs composés énantioenrichis à plus de 80% *ee* (**équation I.4**).⁴²



[I.4]

Ces dérivés de cétones ont permis de résoudre, ou du moins contourner, le problème de sélectivité, car la forme ester d'énol force le mécanisme à passer par le **chemin B** présenté plus haut. L'iode hypervalent chiral se lie donc au carbone pro-chiral. Le processus de stéréodéfinition se produit dès la première étape.

I.4. Naissance du projet

Les succès du projet de Benoit Basdevant ont ouvert la voie à la transformation de nouveaux dérivés de cétones à l'aide de l'iode hypervalent. Une de ces transformations est la contraction d'esters d'énol cycliques à six membres en lactones à 5 membres. Cette fois-ci, la présence d'un nucléophile interne sur la molécule forcerait la contraction du cycle, au lieu de simplement insérer un groupement OTs en α de la cétone.

Dans ce projet de maîtrise, deux types d'ester d'énols cycliques ont été étudiés, soit les dihydropyranones pour former des butyrolactones (**schéma I-11a**) et les isocoumarines pour former des isobenzofuranones (**schéma I-11b**). L'objectif dans les deux cas était de développer une nouvelle méthode de formation des lactones à cinq membres et d'observer l'effet de l'iode hypervalent sur la stéréochimie du nouveau centre stéréogénique formé par la contraction.

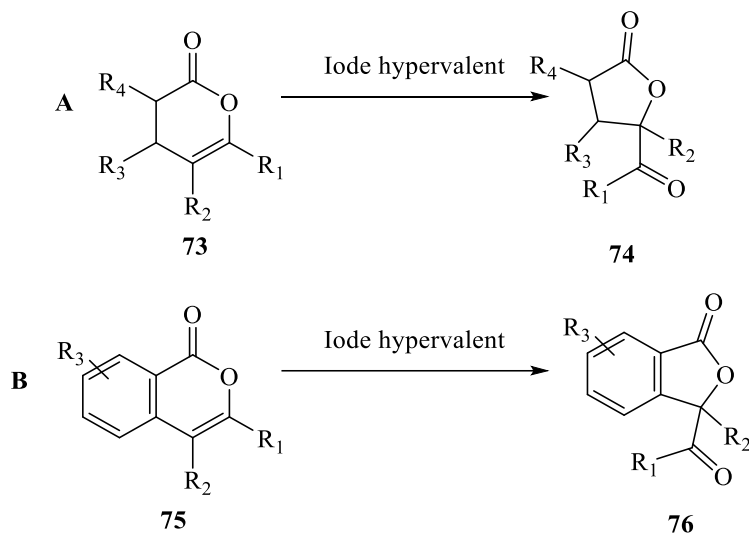


Schéma I-11

Dans le cas de la formation de butyrolactones, il existe plusieurs précédents dans la littérature de contraction de dihydropyranones (**tableau I-1**). Mandal et Jawalkar ont démontré que le brome diatomique peut être utilisé pour obtenir des butyrolactones (entrée 1).⁴³ Cependant, cette méthode présente plusieurs faiblesses, principalement au niveau de la toxicité des réactifs. Le Br₂ et le CCl₄ sont deux produits toxiques pour le corps et nocifs pour l'environnement. Nous avons aussi testé leurs paramètres avec une dihydropyranone possédant un premier centre stéréogénique et avons déterminé que la réaction n'était pas stéréosélective (entrée 2).

Plus récemment, Itoh *et al.* ont rapporté une version radicalaire de la contraction, à l'aide d'oxygène et de lumière (entrée 3).⁴⁴ En plus du faible rendement, les produits utilisés lors de la réaction sont très coûteux (325\$ pour 25 mL de solvant FC-72).

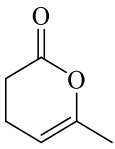
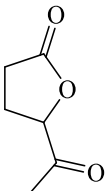
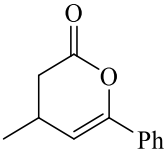
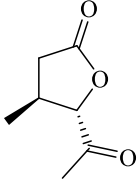
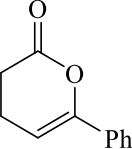
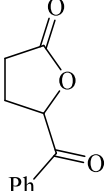
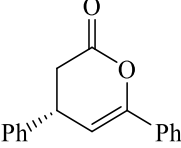
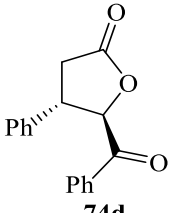
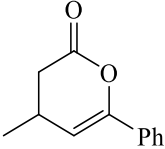
Finalement, Chi *et al.* ont effectué la contraction en présence de *m*-CPBA et de TsOH, une réaction s'apparentant à une oxydation de Rubottom (entrée 4).⁴⁵ Leur méthode de formation des dihydropyranones leur avait donné un composé énantio pur. Lors de la contraction, ils ont obtenu un ratio diastéréomérique de 3.0 : 1 en faveur du composé *trans*. Ce ratio est principalement dû à la grosseur du

groupement phényle. Nous avons donc testé leurs conditions sur la dihydropyranone **73b** et avons obtenu un d.r. bien plus modeste de 1.1 : 1 (entrée 5).

En général, les méthodes rapportées dans la littérature ne sont pas très stéréosélectives. Il y a cependant un grand intérêt synthétique à fabriquer des butyrolactones et des isobenzofuranones avec une stéréochimie contrôlée. Il est donc important de développer une nouvelle méthode avec des composés moins toxiques que le Br₂, moins coûteux que le FC-72 et donnant un meilleur contrôle de la stéréochimie que le *m*-CPBA. Comme démontré plus haut avec les résultats de Benoit, de Wirth et de Masson, les réactifs d'iodane λ^3 sont des réactifs tout indiqués pour relever ce défi. Le principale déchet formé par l'utilisation d'iodanes λ^3 , comme le HTIB, est l'iodobenzène, un produit biodégradable et peu toxique pour l'environnement.⁴⁶

Dans les chapitres suivants, la formation des butyrolactones et des isobenzofuranones sera explorée en détails. Le chapitre 1 traitera de nos efforts dans la contraction des isocoumarines. Le projet de contraction des dihydropyranones en butyrolactones, ayant été exploré plus en détails, sera divisé en deux chapitres. Le chapitre 2 portera donc sur la synthèse des dihydropyranones, alors que le chapitre 3 se concentrera sur le développement de la réaction de contraction.

Tableau I-1 : Contractions de dihydropyranones rapportées dans la littérature et tests de ces paramètres

Entrée	Dihydropyranone de départ	Conditions	Butyrolactone finale	Rendement
1 ⁴³	 <p>73a</p>	i) Br ₂ (11 éq.), CCl ₄ , 0°C, 30 min ii) Na ₂ S ₂ O ₃ (aq) 10%, t.a, 10h	 <p>74a</p>	95%
2	 <p>73b</p>	i) Br ₂ (11 éq.), CCl ₄ , 0°C, 30 min ii) NaHCO ₃ (aq), t.a, 12h	 <p>74b</p>	77%, d.r. 1.1 : 1 (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
3 ⁴⁴	 <p>73c</p>	O ₂ , hv (lampe fluorescente), TFAA (3 éq.) FC-72, t.a, 15h	 <p>74c</p>	60%
4 ⁴⁵	 <p>73d</p>	i) <i>m</i> -CPBA (1.5 éq.), 0°C, 12h ii) TsOH (0.1 éq.), t.a, 20 min CH ₂ Cl ₂	 <p>74d</p>	89%, d.r. 3 : 1 (<i>trans</i> : <i>cis</i>) 98% <i>ee</i>
5	 <p>73b</p>	i) <i>m</i> -CPBA (1.5 éq.), 0°C, 12h ii) TsOH (0.1 éq.), t.a, 20 min CH ₂ Cl ₂	74b	61%, d.r. 1.1 : 1 (<i>trans</i> : <i>cis</i>)

CHAPITRE 1. CONTRACTION DES ISOCOUMARINES

1.1. Introduction

Le squelette isocoumarane est très présent dans la nature. Nous avons donc d'abord orienté nos recherches vers cette famille de composés. Ce chapitre présente nos tentatives d'effectuer la contraction des isocoumarines en isobenzofuranones, à l'aide d'un réactif d'iodane λ^3 (**Schéma 1-1**).

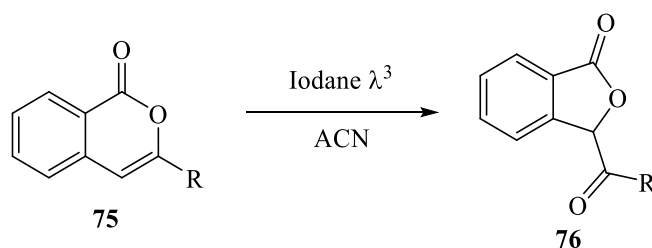


Schéma 1-1

Avant de se lancer à corps perdu dans le projet, nous avons voulu d'abord démontrer que la contraction était possible. Une fois la preuve obtenue, la contraction des isocoumarines serait explorée plus en détails, en optimisant les conditions et en poussant la réaction sur une étendue d'isocoumarines différentes. Pour cette preuve de concept, nous avons choisi deux isocoumarines simples (**figure 1-1**). Les deux molécules possèdent un seul groupement en dehors du squelette bicyclique de l'isocoumarine. Ce groupement est un alkyle (un méthyle pour le composé **75a**) ou un aryle (phényle pour le composé **75b**). Ces deux molécules ont donc formé la base de nos tests de contraction.

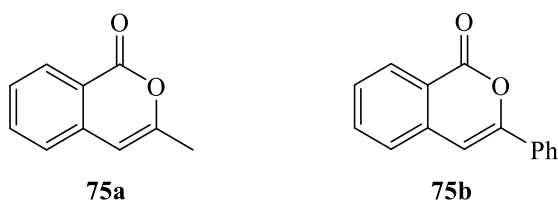
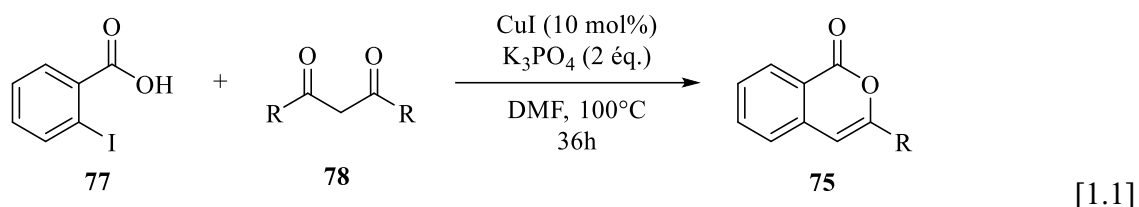


Figure 1-1. Isocoumarines sélectionnées pour la preuve de concept

1.2. Formation des isocoumarines de départ

Les isocoumarines de départ ont été formées grâce à une réaction en domino catalysée au cuivre(I) (**équation 1.1**).⁴⁷



Cette réaction, publiée par Xi et son équipe, est en fait une cascade en trois étapes qui se déroulent successivement dans le mélange réactionnel. La cascade proposée implique initialement un couplage, suivi d'une addition puis d'une désacylation (**schéma 1-2**).

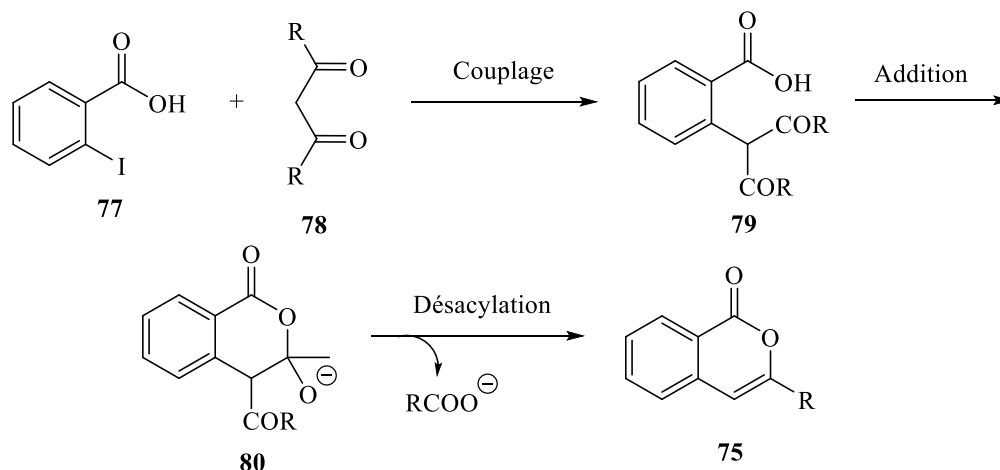


Schéma 1-2

La première étape de la cascade est un couplage catalysé au cuivre(I), la réaction de Hurtley.⁴⁸ Le cuivre effectue une insertion oxydante dans le lien carbone-iode, puis il y a ensuite transmétallation avec le nucléophile, dans ce cas-ci le carbanion généré par l'action d'une base sur le dicarbonyl, suivi d'une élimination réductrice, pour donner le composé **79**. Les études rapportées dans l'article de Xi démontrent que la cascade passe ensuite par un couplage intramoléculaire assisté par le cuivre, entre le carboxylate et une cétone, pour donner l'intermédiaire **E**. Finalement, la cascade se termine par une désacylation pour donner l'isocoumarine désirée **75** (**schéma 1-3**).

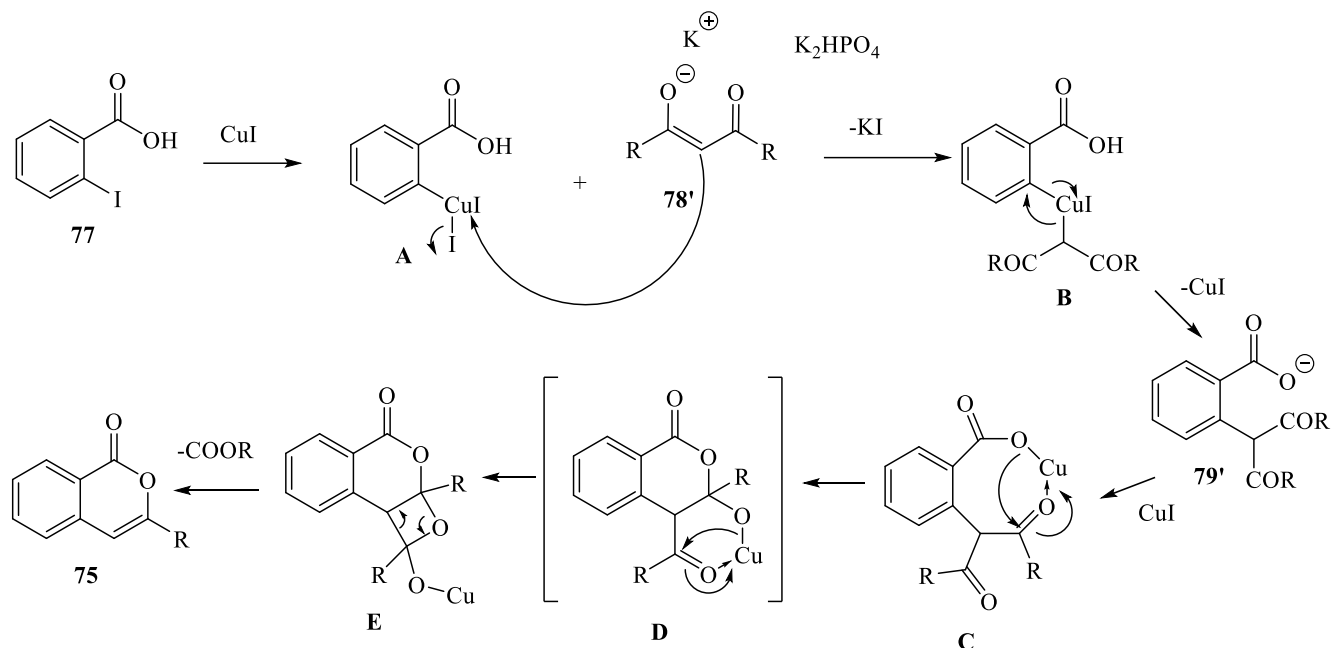


Schéma 1-3

Cette méthode a donc été utilisée avec succès pour former les deux isocoumarines **75a** et **75b**. Les conditions de réaction étaient les mêmes pour les deux réactions. Pour la formation de **75a**, nous avons utilisé le pentane-2,4-dione, tandis que pour la formation de **75b** nous avons utilisé le 1,2-diphénylpropane-1,3-dione (schéma 1-4). Les isocoumarines désirées ont été obtenues avec de bons rendements (63% et 55%).

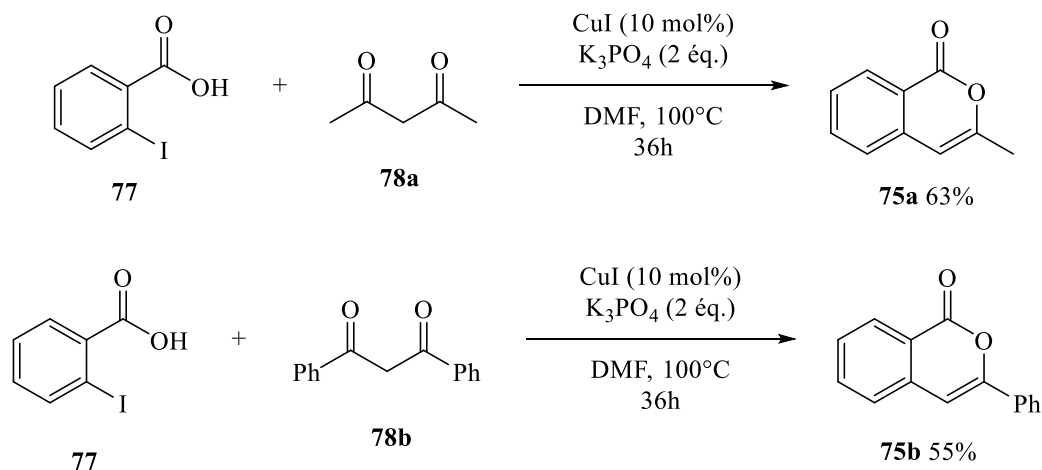


Schéma 1-4

1.3. Contraction des isocoumarines

1.3.1 Premiers tests de contraction

Les premiers tests de contraction des isocoumarines **75a** et **75b** ont été faits à l'aide du HTIB, dans l'acétonitrile, à température ambiante (**schéma 1-5**). L'acétonitrile est un solvant typique pour les réactions à l'aide du HTIB, car ce dernier est peu soluble dans les solvants moins polaires. L'acétonitrile fait donc un bon pont entre les isocoumarines, peu polaires, et le réactif d'iodane λ^3 . Dans les deux cas présents, le mélange brut obtenu était très impur et aucun produit particulier n'a pu être identifié par RMN.

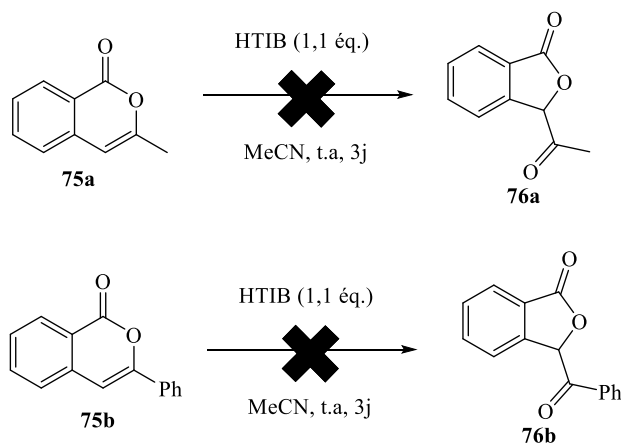
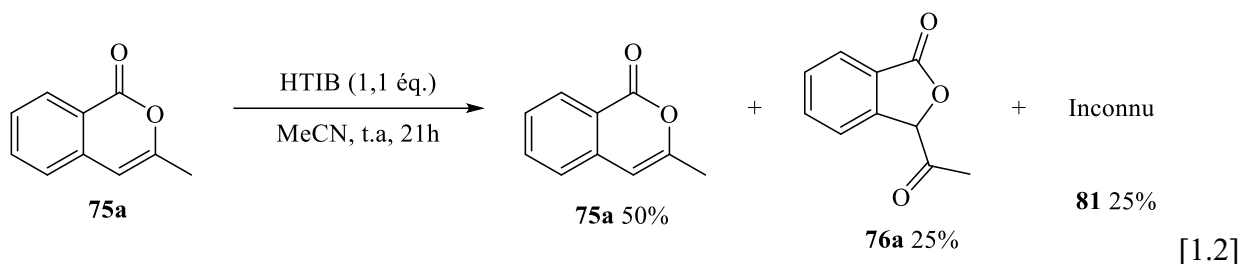


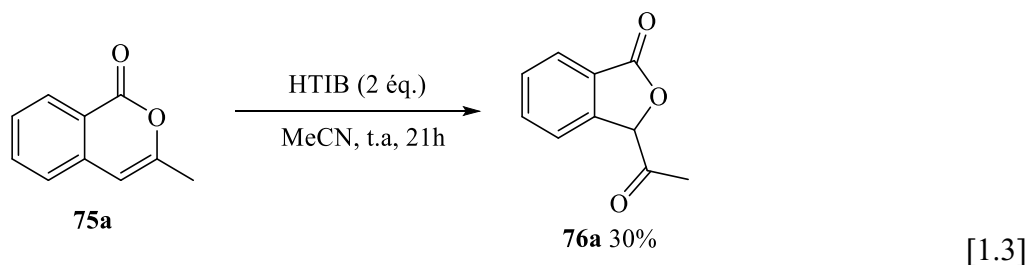
Schéma 1-5

Après plusieurs tentatives infructueuses d'obtenir un mélange brut plus clair, nous avons finalement réussi, en diminuant le temps de réaction (**équation 1.2**), à discerner quelques composés. La RMN ^1H du mélange réactionnel nous a permis de voir trois composés : l'isocoumarine de départ, l'isobenzofuranone voulue et un troisième composé mystère (**81**). Les trois composés étaient présents selon un ratio approximatif de 50% pour le produit de départ, et 25% pour le produit de contraction et pour l'inconnu. Malheureusement, ces trois composés ont été très difficiles à révéler sur silice (CCM), ce qui a rendu leur purification par chromatographie éclair plus complexe. Ni le produit de contraction ni le produit mystère ne révélaient clairement à la lampe UV. Les deux produits révélaient très faiblement au 2,4-DNP et pas du tout à la vanilline, au KMnO_4 et à l'iode. La purification n'a donc pas donné de produit pur.



1.3.2. Contraction avec 2 \u00e9quivalents d'iodane λ^3

Malgr\u00e9 l'\u00e9chec de la purification, le pr\u00e9c\u00e9dent r\u00e9sultat a tout de m\u00eame d\u00e9montr\u00e9 que le taux de conversion du produit de d\u00e9part \u00e9tait faible, \u00e0 50% apr\u00e8s 21h. Pour rem\u00e9dier \u00e0 la situation, nous avons tent\u00e9 de forcer la conversion en ajoutant un deuxi\u00eame \u00e9quivalent de HTIB (**\u00e9quation 1.3**). La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 pouss\u00e9e \u00e0 une conversion compl\u00e8te. De plus, nous avons finalement trouv\u00e9 un r\u00e9v\u00e9lateur capable de d\u00e9tecter le produit de contraction, le CAM. Pour la premi\u00e8re fois, l'isobenzofuranone **76a** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9e avec un rendement de 30%.



Bien que ce r\u00e9sultat soit encourageant, il apportait aussi son lot de questions. En effet, le m\u00e9canisme de contraction de l'isocoumarine que nous avons envisag\u00e9 \u00e0 partir des pr\u00e9c\u00e9dents r\u00e9sultats dans le domaine de l'iode hypervalent pr\u00e9voyait qu'un seul \u00e9quivalent de HTIB serait n\u00e9cessaire (**sch\u00e9ma 1-6**).

Dans le m\u00e9canisme imagin\u00e9, la double liaison de l'isocoumarine vient former un lien de coordination avec l'iode (**A**), puis la formation d'un oxonium permet l'attaque de la liaison double dans le lien de coordination (**B**). Le contre-ion HO^- vient ensuite r\u00e9\u00e9quilibrer les charges en s'additionnant sur le carbonyle, ouvrant du m\u00eame coup le cycle (**C**). Finalement, l'attaque de l'acide carboxylique sur le carbone portant l'iode vient former le cycle \u00e0 5 et permet d'obtenir le produit **76**.

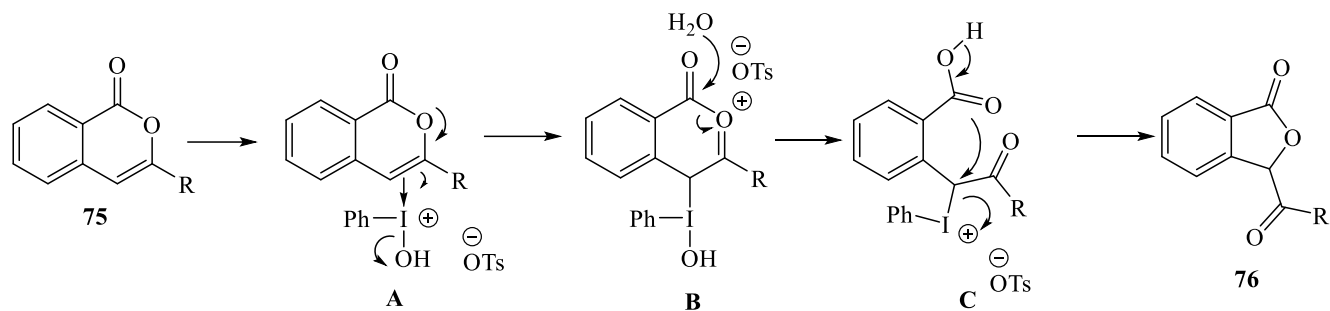


Schéma 1-6

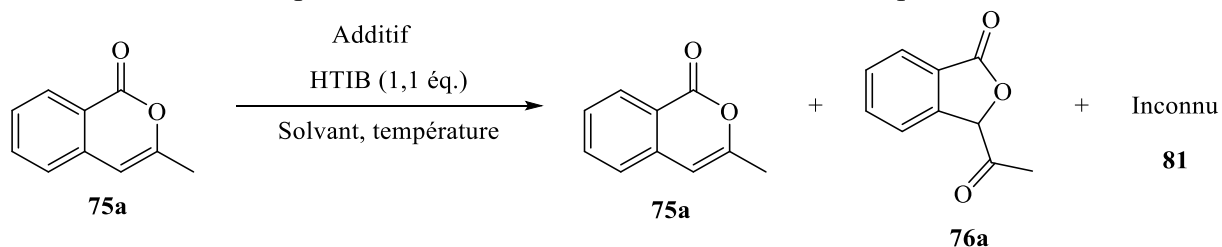
1.3.3 Optimisation des conditions de réaction

Devant ce résultat intrigant, nous avons cherché à savoir s'il était possible d'augmenter le taux de conversion de la réaction tout en gardant un seul équivalent d'iode hypervalent. La mauvaise conversion aurait pu être causée par une compétition entre deux réactions, expliquant du même coup la présence de l'inconnu. Nous avons donc observé l'effet de la température et du solvant sur la contraction, ainsi que l'ajout d'un catalyseur acide, qui a permis l'accélération de la réaction avec les esters d'énol. Ces résultats, compilés dans le **tableau 1-1**, sont généralement décevants, ne présentant aucun effet particulier à l'exception de la réaction dans le dichlorométhane (entrée 7). Cette fois-ci, le spectre RMN obtenu était obstrué par une multitude de signaux, rendant l'analyse impossible. Nous n'avons donc pu tirer aucune conclusion de ce test. Pour les solvants acétate d'éthyle et chloroforme, l'absence de réaction peut s'expliquer par l'insolubilité du HTIB.

Les tentatives d'optimisation n'ont donc pas eu d'effet sur la vitesse de réaction ni sur le taux de conversion de l'isocoumarine de départ. Nous avons donc tenté d'optimiser les conditions de réaction avec 2 équivalents de HTIB. Une augmentation de la température avait peu d'effet sur la réaction, sauf à 90°C, où la haute température avait pour effet de former de nouveaux composés, probablement par dégradation (**équation 1.4**).

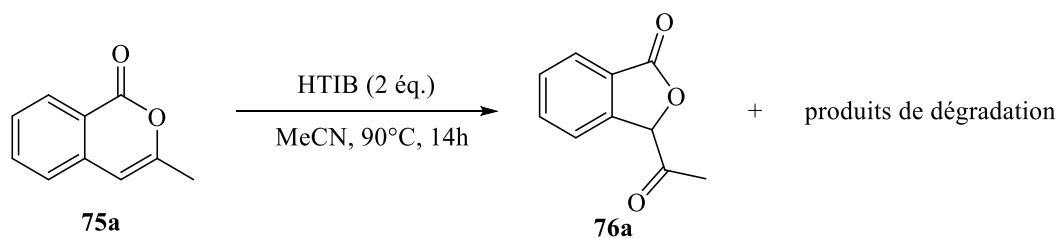
Finalement, nous avons fait un test de contraction en présence d'eau (10 équivalents) (**équation 1.5**). L'objectif de ce test était de voir si l'ajout d'eau allait favoriser l'étape d'addition sur le carbonyl de la lactone (formation de l'intermédiaire **G**) et ainsi améliorer la vitesse de réaction. Curieusement, aucune réaction n'a eu lieu, le produit de départ est demeuré pur.

Tableau 1-1. Optimisation des conditions de contraction à 1 équivalent de HTIB.

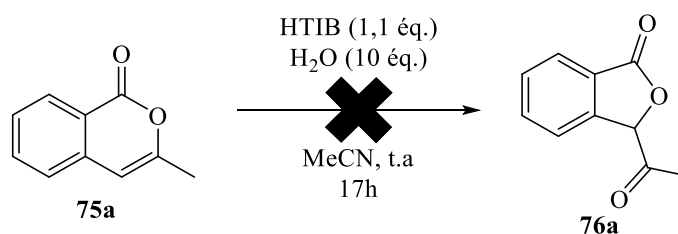


Entrée	Température	Additif	Solvant	75a : 76a : 81
1	t.a	-	MeCN	2 : 1 : 1
2	50°	-	MeCN	2 : 1 : 1
3	50°	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O 10% mol.	MeCN	2 : 1 : 1
4	t.a	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O 10% mol.	MeCN	2 : 1 : 1
5	t.a	-	AcOEt	1 : 0 : 0
6	t.a	-	CHCl ₃	1 : 0 : 0
7	t.a	-	CH ₂ Cl ₂	Mélange ^a

a) Mélange de produits impossibles à séparer.



[1.4]



[1.5]

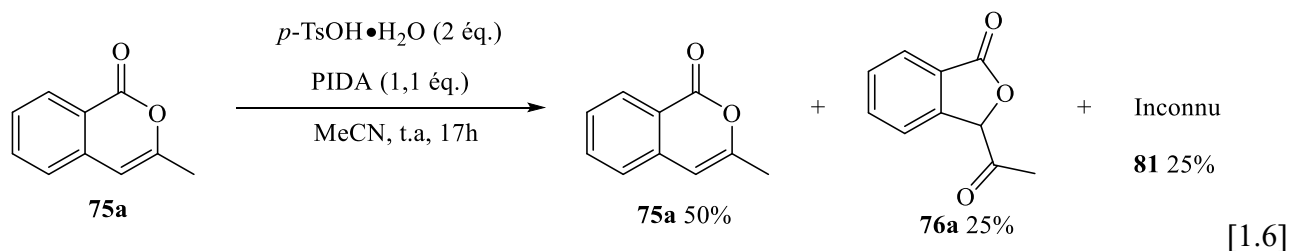
1.4 Les effets de l'eau

À la suite du résultat intrigant avec l'eau, nous nous sommes penchés sur ce phénomène en tentant de contrôler la quantité d'eau présente dans le mélange. L'eau est un composé difficile à contrôler lorsque

l'on travaille avec du HTIB, car c'est souvent un des sous-produits de réaction. En effet, lors de la réduction de cet iodane λ^3 en iodobenzène, une molécule d'eau est formée dans le processus. Pour pallier à ce problème, nous avons choisi d'utiliser le (diacétoxy)iodobenzène (PIDA). En présence de *p*-TsOH•H₂O, le PIDA forme du HTIB *in-situ*. Le PIDA est d'ailleurs souvent utilisé comme substitut au HTIB dans les réactions d'iodane λ^3 . L'avantage du PIDA est que l'on peut utiliser du MsOH au lieu de *p*-TsOH•H₂O. Alors que l'acide *para*-toluènesulfonique est vendu sous forme d'hydrate, l'acide méthanesulfonique lui est anhydre. Comme l'eau semble avoir eu un effet inhibiteur sur la réaction de contraction, nous avons tenté la réaction sans celle-ci.

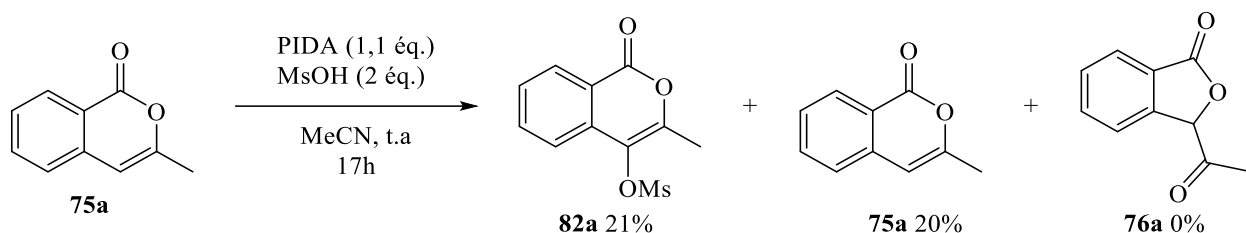
1.4.1. Contraction d'isocoumarines à l'aide du PIDA

Pour pouvoir établir une bonne corrélation, nous avons d'abord tenté d'effectuer la réaction de contraction à l'aide de PIDA et de deux équivalents de *p*-TsOH•H₂O (équation 1.6). Le PIDA a eu le même effet que le HTIB, le mélange brut obtenu contenait les mêmes trois composés **75a**, **76a** et **81**.



1.4.2 Réaction sans eau

Une fois ce résultat établi, nous avons refait un test dans des conditions anhydres, en utilisant plutôt du MsOH (équation 1.7). Cette fois-ci, le produit majoritaire était un nouveau composé **82**, semblable au produit inconnu **81**, l'isobenzofuranone **76a** étant présent en traces. Comme l'inconnu était présent en plus grande quantité, nous avons pu l'isoler par chromatographie éclair et déterminer sa structure. Le taux de conversion du produit de départ était d'environ 80%. Nous avons déterminé qu'il s'agissait du composé **82a** ci-dessous.



[1.7]

En modifiant le nombre d'équivalents de MsOH, nous avons pu faire varier le taux de conversion de l'isocoumarine **75a** (**tableau 1-2**). Plus de deux équivalents d'acide étaient donc nécessaires pour que la réaction soit complète, mais à un faible rendement de 36%. L'addition d'un mésylate a aussi été possible sur l'isocoumarine portant un groupement aryle (**75b**). Cependant, les produits obtenus à partir du composé **75b** étaient tous difficiles à isoler, probablement en raison de leur faible polarité.

Tableau 1-2. Effet du nombre d'équivalents de réactif sur le taux de conversion de l'isocoumarine.

<div style="text-align: center;"> </div>				
Entrée	Produit de départ	R	MsOH (équiv.)	Résultat
1	75a	Me	-	Aucune conversion
2	75a	Me	1	Conversion de 40% ^a
3	75a	Me	2	Conversion de 80% ^a
4	75a	Me	3	Conversion complète, rendement de 36%
5	75b	Ph	3	Conversion de 59% ^a

a) Taux de conversion de l'isocoumarine de départ

Cette étude de l'effet de l'eau sur la réaction nous a permis de déterminer que deux réactions sont en compétition dans le mélange réactionnel. Ces deux mécanismes partiraient d'un même intermédiaire **A**. Dans la réaction de contraction, c'est une molécule d'eau qui vient s'additionner sur le carbonyle pour former l'intermédiaire **C** tel que vu dans le **schéma 1-6**, tandis que dans l'addition du mésylate, c'est

plutôt ce dernier qui effectue une substitution pour éjecter l'iode et former l'intermédiaire **H** (schéma 1-7). Finalement, une déprotonation vient régénérer la double liaison pour donner le produit **82**. Ce mécanisme est défavorisé en présence d'eau mais est tout de même possible. Le produit inconnu **81** serait donc le produit de l'addition d'un tosylate plutôt que d'un mésylate, le nucléophile provenant de la réduction de l'iodane λ^3 (figure 1-2).

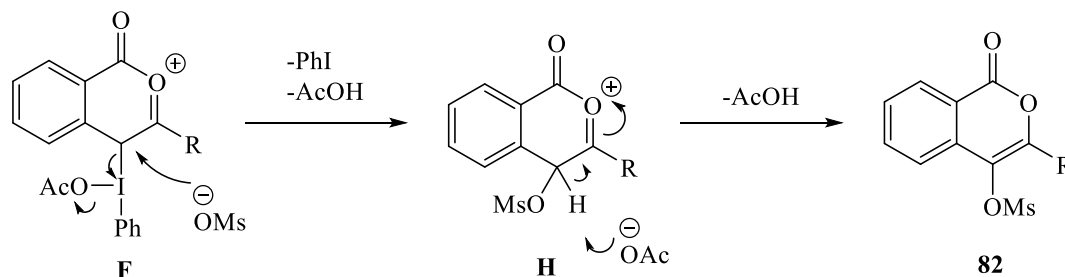


Schéma 1-7

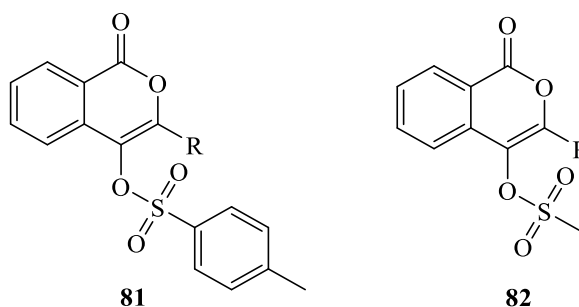


Figure 1-2: Structure présumée de l'inconnu **81** et structure obtenue de son homologue **82**

1.5. Conclusion

Nous avons réussi à effectuer la contraction de l'isocoumarine en isobenzofuranone à l'aide de l'iode hypervalent. Cependant, les faibles rendements et les difficultés à obtenir un produit pur ont fait en sorte que le projet a éventuellement été abandonné. Nous n'avons jamais réussi à obtenir plus de 40% de rendement, ni en produit de contraction, ni en produit d'addition. Au même moment, le projet sur les dihydropyranones, détaillé dans les chapitres 2 et 3 de ce mémoire, a connu une percée, et c'est donc cet aspect de notre recherche que nous avons choisi de poursuivre.

Les tests effectués dans le cadre de cette partie du projet ont tout de même fourni des informations pertinentes sur les mécanismes de réaction, particulièrement sur l'effet de l'eau dans le mélange. Les

groupements mésylates et tosylates sont de bons leviers synthétiques en chimie. Il serait donc intéressant de poursuivre la recherche sur la tosyloxylation d'isocoumarines à l'aide de l'iode hypervalent, pour voir s'il est possible d'améliorer les conditions de réaction et ainsi en augmenter le rendement. Il en va de même pour la réaction de contraction. Une tentative d'optimiser la réaction a été faite, mais toujours en présence d'un seul équivalent de HTIB. Une nouvelle optimisation en doublant la quantité d'iodane λ^3 pourrait potentiellement donner de meilleurs résultats que les 40% de rendement obtenus jusqu'ici. Dans l'état présent du projet cependant, les résultats obtenus ne permettent pas d'entrevoir une utilité à la réaction de contraction, pour les raisons énumérées ci-haut.

CHAPITRE 2. LES DIHYDROPYRANONES : PRÉPARATION DES COMPOSÉS

2.1. Introduction

Alors que le projet de contraction des isocoumarines n'a pas apporté les résultats espérés, la contraction des dihydropyranones en γ -butyrolactones a rapidement donné des résultats encourageants. Conséquemment, nous avons plutôt concentré nos efforts pour développer la contraction de cette catégorie de molécules. Les recherches sur la contraction des dihydropyranones seront présentées au chapitre 3, mais avant cela il est important de se pencher sur la formation de ces composés. En effet, la synthèse de ces composés a posé un défi en soi, et elle mérite d'être expliquée; elle sera décrite en détail dans les prochaines pages. Les dihydropyranones sont numérotés selon la figure suivante (**figure 2-1**).

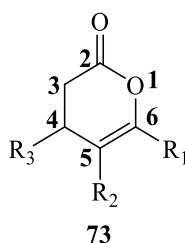


Figure 2-1: Numérotation IUPAC pour une dihydropyranone

2.2. Stratégie de synthèse

Une preuve de concept, détaillée davantage plus loin dans ce chapitre, démontre qu'il est possible d'effectuer la cyclisation d'un céto-acide pour former la dihydropyranone correspondante (**Schéma 2-1**).

2.2.1. Chemin synthétique

Nous avons donc voulu créer une banque de dihydropyranones à partir de cette méthode. Cependant, peu des céto-acides nécessaires sont disponibles commercialement. Il a donc fallu planifier un chemin de synthèse à partir de produits commerciaux, passant par le céto-acide, pour ensuite effectuer la cyclisation. C'est ainsi que nous sommes arrivés à la synthèse suivante (**schéma 2-2**), en trois étapes, pour former les dihydropyranones à partir d'une cétone et d'un ester α,β -insaturé.

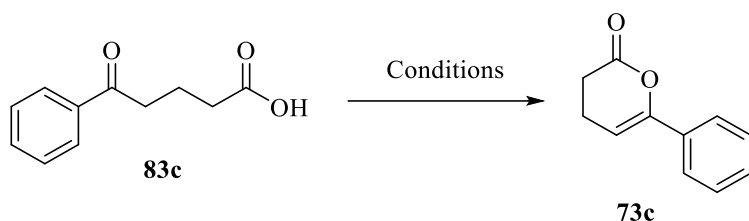


Schéma 2-1

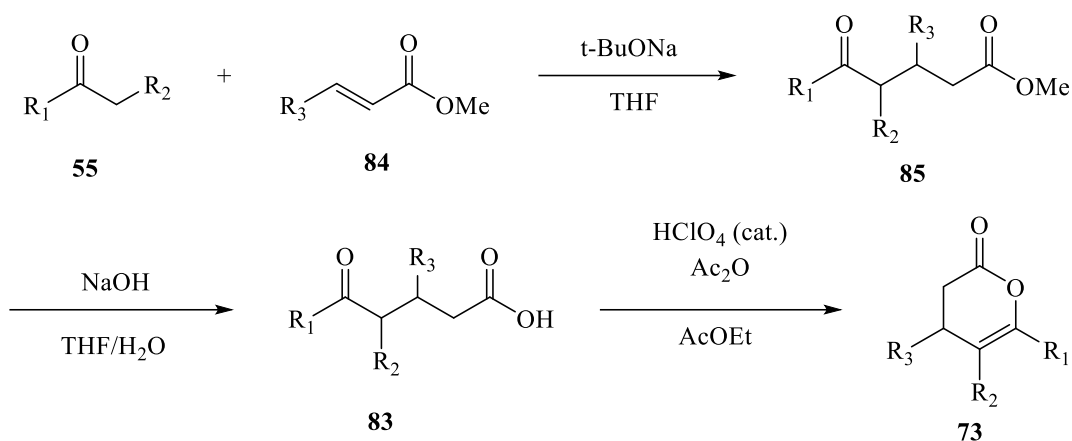


Schéma 2-2

La première étape est une réaction d'addition de Michael entre l'acétophénone et l'ester α,β -insaturé pour former le céto-ester **85**. Une hydrolyse en milieu basique de ce céto-ester permettrait ensuite d'obtenir le céto-acide **83**, qui serait à son tour cyclisé à l'aide de l'anhydride acétique pour former la dihydropyranone **73**, le composé de départ pour la contraction. Les étapes individuelles de cette synthèse seront explorées plus en détail dans les pages suivantes.

La stratégie de synthèse avait été retenue car elle permettait de passer par la cyclisation des céto-acides en dihydropyranones, réaction avec laquelle nous avons préalablement travaillé lors de la preuve de concept. Ce céto-acide pouvait facilement être formé à partir du céto-ester correspondant qui est plus facile à manipuler en raison de sa résistance en milieu basique. Finalement, Pan *et al.* avaient démontré que l'addition de Michael était tout indiquée pour obtenir le céto-ester à partir de produits disponibles commercialement, soient une cétone et un ester α,β -insaturé.⁴⁹

2.2.2. Choix de l'étendue

Les dihydropyranones à fabriquer ont été choisies en fonction de leur diversité et de l'influence de cette diversité sur la réaction de contraction.

Nous avons voulu observer l'effet de groupements alkyles ou aryles en position 4 ou 5 de la dihydropyranone. Le groupement en position 4 apporterait un centre stéréogénique à la molécule, menant potentiellement à deux diastéréoisomères lors de la réaction de contraction. Il allait donc être intéressant de voir l'influence d'un groupement en position 4 de grosseur variable sur le ratio des deux diastéréoisomères. Le groupement en position 5 servirait à déterminer si la contraction assistée par l'iode pouvait mener à la formation d'un centre quaternaire. Une dihydropyranone possédant un groupement en position 4 et en position 5 permettrait de combiner les deux tests.

Nous avons aussi voulu étudier l'effet de substituants à la position 6 de la dihydropyranone. Pour ce faire, nous avons ajouté divers groupements en ortho et en para du phényle, pour voir l'effet d'un aromatique riche ou pauvre en électrons sur la réaction de contraction. Ces composés porteraient un méthyle en position 4, nous permettant d'observer observer l'effet potentiel de l'aromatique sur le ratio diastéréomérique de la butyrolactone formée. Une dihydropyranone retenue avait son groupement phényle remplacé par un groupement *tert*-butyle.

Finalement, nous avons inclus quelques dihydropyranones polycycliques dans notre banque de dihydropyranones à fabriquer, pour tenter d'observer la formation de composés spiraux.

Avec toutes ces considérations en tête, les dihydropyranones à fabriquer sont illustrées à la **figure 2-2**.

2.3. Formation du céto-ester

2.3.1. La réaction d'addition de Michael

La première étape de la synthèse des dihydropyranones était une addition de Michael (**schéma 2-3**), soit l'addition d'un énolate sur un accepteur de Michael (dans ce cas-ci, des dérivés acrylates).

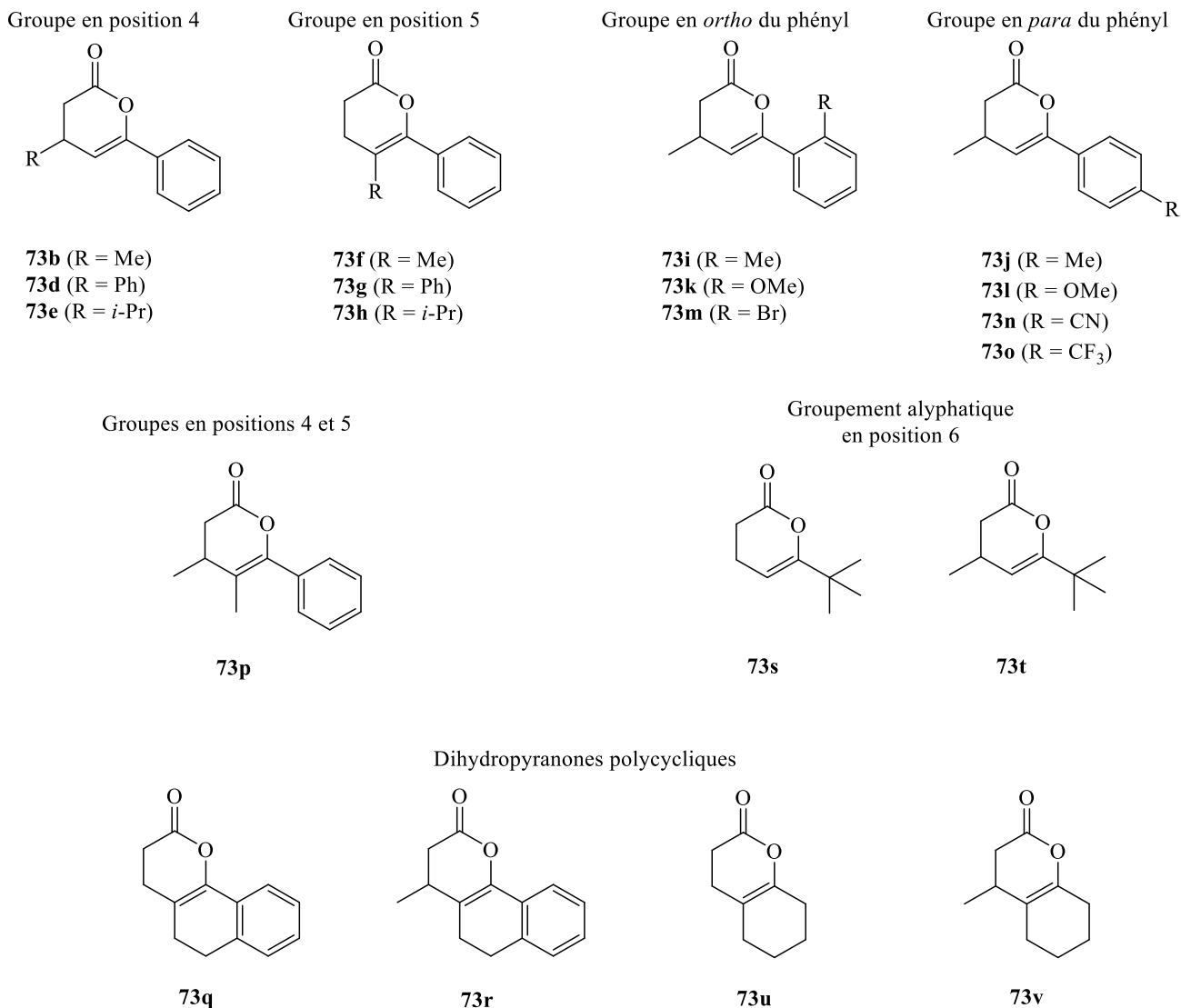


Figure 2-2: Dihydropyranones retenues pour étudier l'étendue de réaction

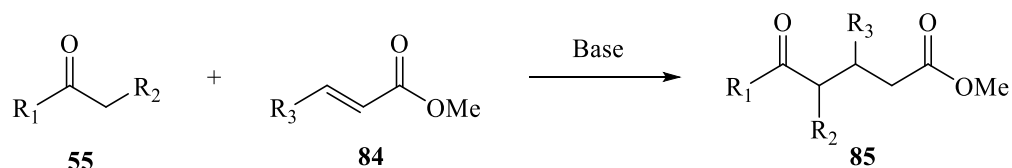


Schéma 2-3

Initialement étudiée par Arthur Michael, en 1887, cette réaction a été développée en profondeur pour en faire une réaction classique de la chimie organique.⁵⁰ Le mécanisme de cette réaction est bien connu (**schéma 2-4**). La base vient déprotoner en alpha de la cétone pour former l'énolate, puis celui-ci effectue

une addition-1,4 sur un alcène ou alcyne activé par un groupement électro-attracteur, aussi appelé accepteur de Michael, pour former le céto-ester.

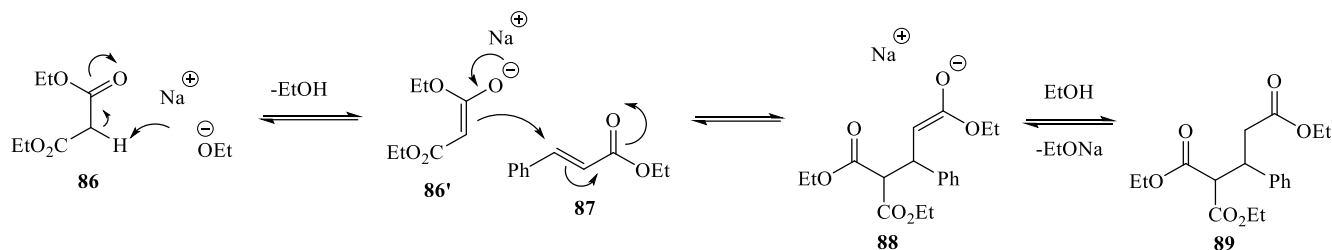
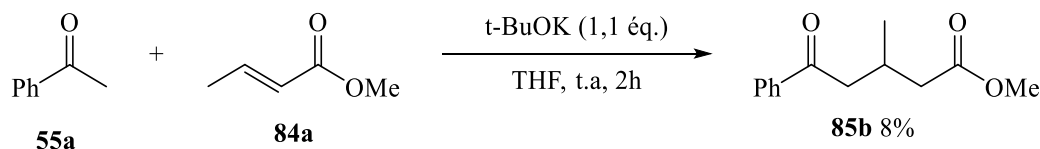


Schéma 2-4

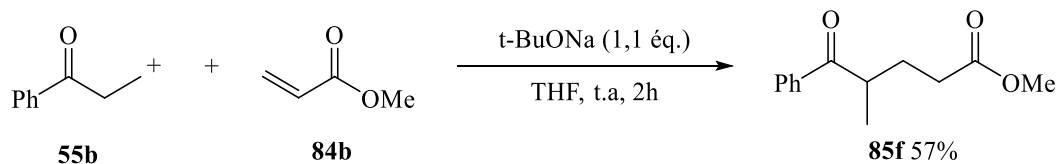
Pan *et al* avaient déjà procédé à la formation de céto-esters de cette manière. Nous nous sommes donc basés sur leurs résultats pour obtenir les céto-esters désirés.

La première addition de Michael testée a été l'addition de l'acétophénone sur le crotonate de méthyle (équation 2.1).



[2.1]

Pour ce premier test, du *tert*-butanoate de potassium a été utilisé comme base, comme recommandé dans la littérature. Le résultat de ce test n'était pas très encourageant (rendement de 8%). En changeant la base pour du *tert*-butanoate de sodium le rendement a augmenté à 44%. En partant plutôt de la propiophénone et de l'acrylate de méthyle, les mêmes conditions ont permis d'obtenir le 4-méthyl-5-oxo-5-phenylpentanoate de méthyle (**85f**), avec un rendement de 57% (équation 2.2).



[2.2]

Cette stratégie a été appliquée à un vaste éventail de composés de départ pour obtenir plusieurs céto-esters (**schéma 2-5**), en faisant varier l'aromatique en position R₁, ainsi que les groupements R₂ et R₃. Plus spécifiquement, les céto-esters formés possèdent divers groupements aliphatiques et aromatiques en positions R₂ et R₃, ainsi que plusieurs dérivés phényles en position R₁.

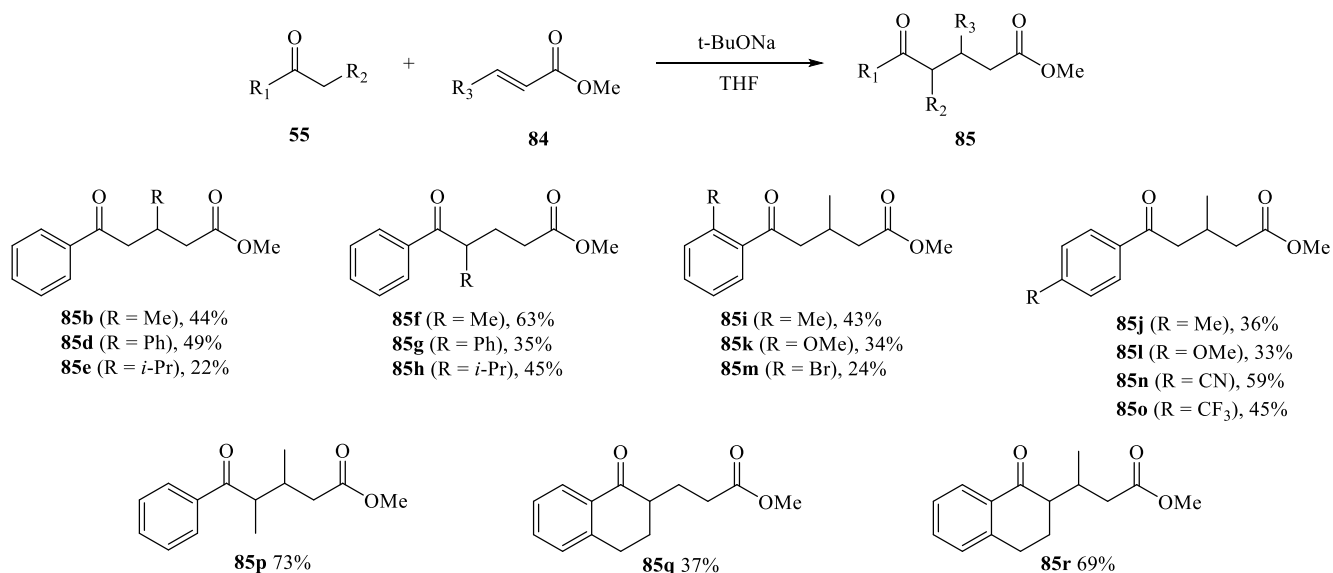


Schéma 2-5

Cependant, certains céto-esters n'ont pu être formés par cette méthode (**schéma 2-6**). En effet, l'addition de Michael n'a fonctionné que lorsque la cétone était conjuguée avec un aryle en position α . Si ce groupement était aliphatique, la réaction n'avait pas lieu. Particulièrement, les réactions à partir de la 3,3-diméthylbutan-2-one ou du cyclohexanone n'ont pas donné les céto-esters espérés. Pour pallier à ce problème, deux solutions ont été étudiées : la réaction de Mukaiyama et l'utilisation d'un dérivé énamine

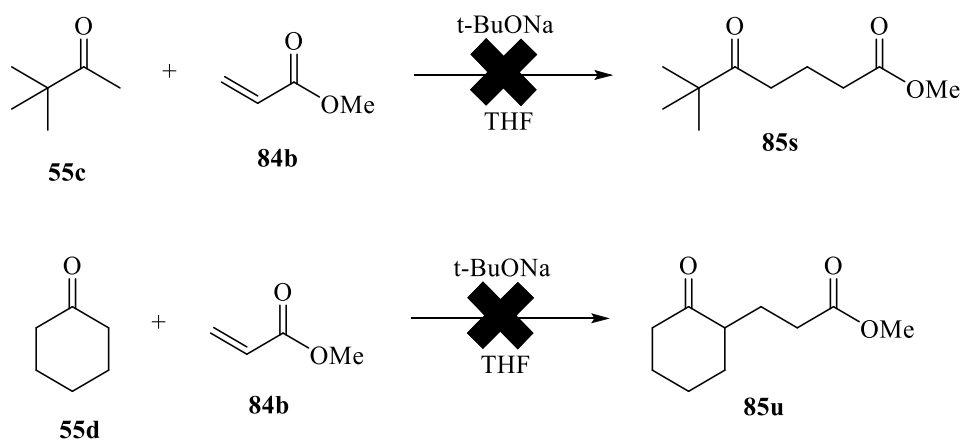
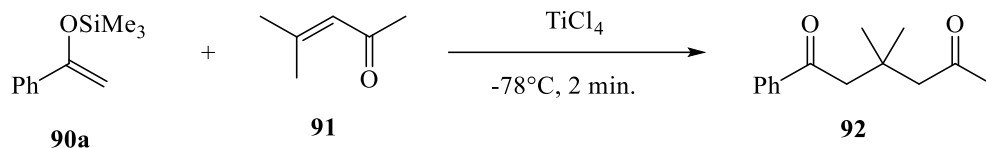


Schéma 2-6

2.3.2. La réaction de Mukaiyama

Pour obtenir les céto-esters manquants, la réaction de Mukaiyama a d'abord été envisagée. Cette réaction, présentée en 1974 par Teruaki Mukaiyama *et al.* consiste en l'addition d'un éther d'énol silylé sur une cétone ou un ester α,β -insaturé, en présence d'un acide de Lewis fort, typiquement le TiCl_4 (équation 2.3)⁵¹



[2.3]

Le mécanisme de cette réaction est très semblable à celui des réactions impliquant un énolate de Michael. Cette fois-ci, l'acide de Lewis (le TiCl_4) va se lier sur le carbonyle, rendant celui-ci très électrophile. L'éther d'énol vient alors attaquer en β du carbonyle, pour former un composé 1-5 dicarbonyl (schéma 2-7).

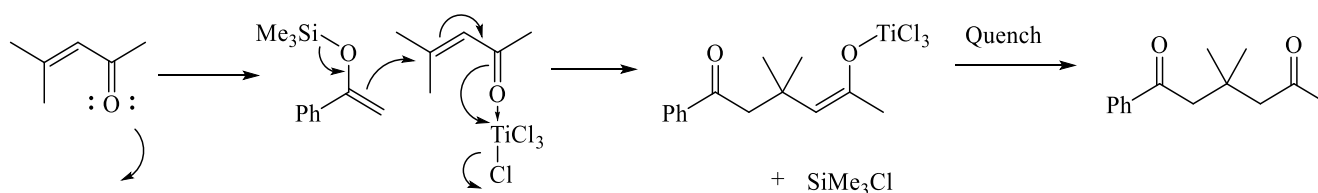
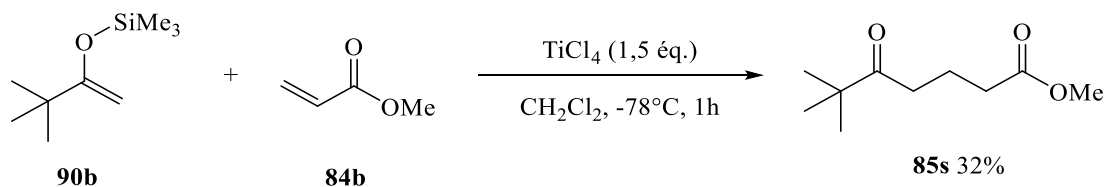


Schéma 2-7

Le premier test de la réaction de Mukaiyama pour ce projet a été fait à partir de la forme éther d'énol silylé du 3,3-diméthylbutan-2-one et de l'acrylate de méthyle (équation 2.4). En présence de TiCl_4 dans le dichlorométhane à -78°C , la réaction était complète après 1h. Comme pour les réactions de Michael, le rendement de la réaction était bas, à 32%.



[2.4]

Les mêmes conditions de réaction ont été utilisées pour tenter d'obtenir les céto-esters **85t**, **85u** et **85v** (**Figure 2-3**). Cependant, dans ces trois cas, le produit voulu n'a pu être isolé.

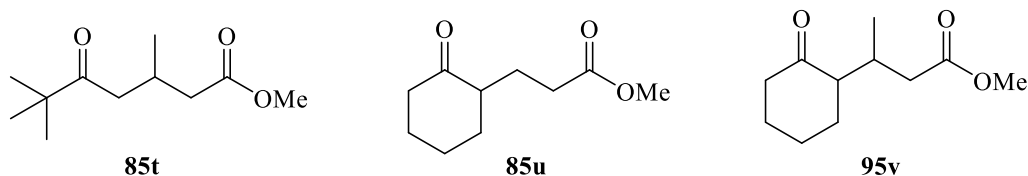
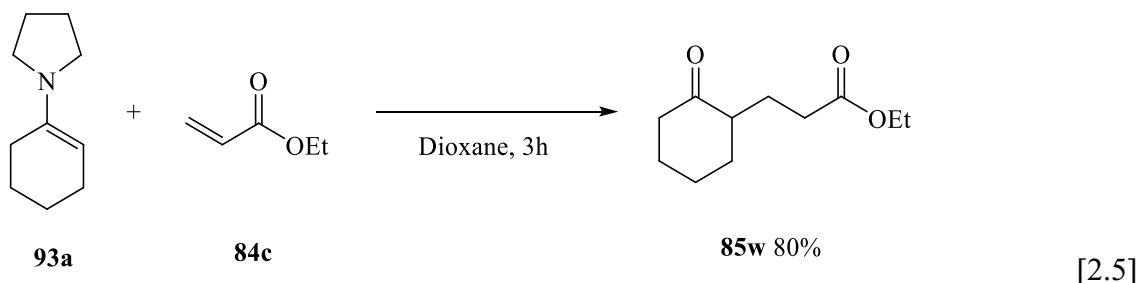


Figure 2-3: Céto-esters à former

La réaction de Mukaiyama n'a donc permis d'obtenir qu'un seul des céto-esters recherchés. Pour les autres, il fallait une autre solution.

2.3.3. L'alkylation d'énamines

En 1962, Stork *et al.* ont démontré que les énamines pouvaient être alkylées pour former une panoplie de composés, dont des céto-esters.⁵² C'est cette dernière catégorie qui était intéressante pour le projet. En effet, l'article présentait des structures presque identiques à celles recherchées, avec un ester éthylé au lieu d'un ester méthylé (**équation 2.5**).



Le mécanisme de réaction est encore une fois bien simple, l'énamine attaquant l'ester α,β -insaturé pour former l'imine. Le parachèvement aqueux mène à l'hydrolyse de l'iminium, libérant ainsi le céto-ester voulu (**schéma 2-8**).

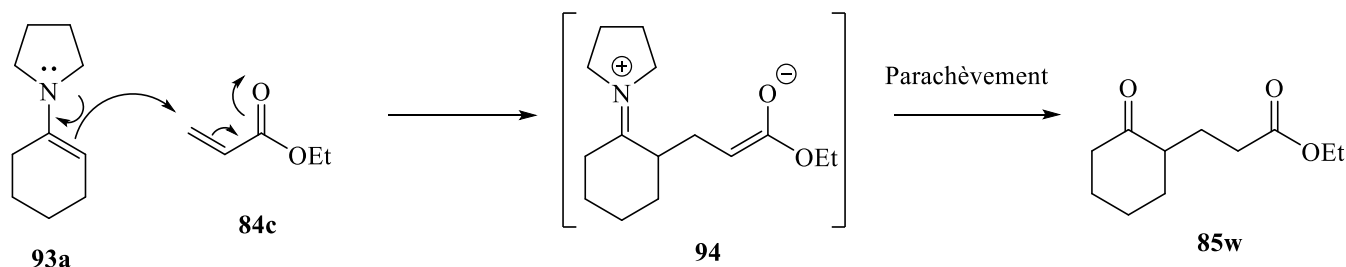


Schéma 2-8

Cette nouvelle stratégie a été utilisée avec succès pour former les céto-esters **85u** et **85v**, avec d'excellents rendements (**figure 2-4**). Avec le succès de ces réactions, nous avons envisagé utiliser la méthode pour l'ensemble des céto-esters.

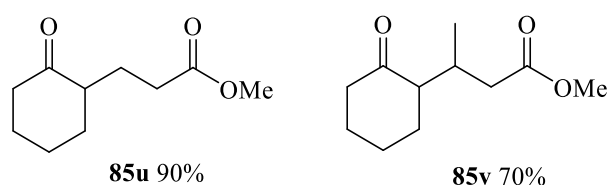
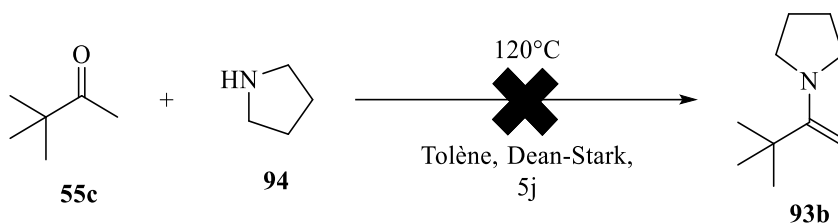


Figure 2-4: Rendement des céto-esters **85u** et **95v**

Cependant, l'article de Stork *et al* soulevait la difficulté de former les énamines de départ. En effet, seules les énamines de cétones cycliques ont été formées avec de bons rendements. Les cétones non cycliques n'ont majoritairement pas formé d'énamines, les quelques exceptions se faisant à bas rendement. Pour confirmer ce constat, nous avons tenté de former l'énamine du 3,3-diméthylbutan-2-one (**93b**). Après 5 jours à reflux dans le toluène, avec un Dean-Stark, aucune déshydratation n'a été observée (**équation 2.6**). Nous avons donc abandonné l'idée d'utiliser cette réaction pour former tous les céto-esters.



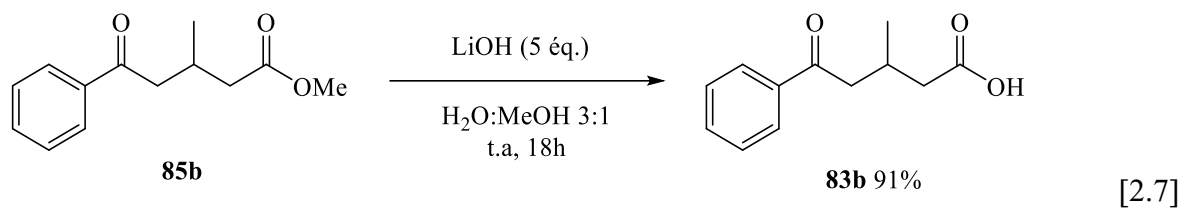
[2.6]

La combinaison des trois méthodes présentées plus haut nous a permis de bâtir une liste de céto-esters en vue d'obtenir les dihydropyranones de départ. L'étape suivante a donc été d'effectuer l'hydrolyse des esters en acides carboxyliques.

2.4. Formation du céto-acide

2.4.1. La méthode

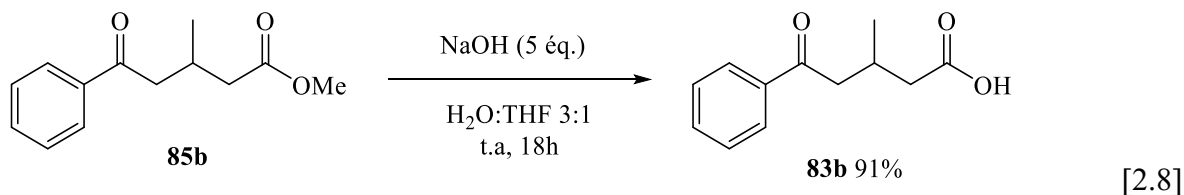
Pour effectuer l'hydrolyse des esters en acides carboxyliques, nous avons préconisé une simple hydrolyse en conditions basiques (**équation 2.7**), comme présentée dans la publication de Pan *et al.*



Notre premier test d'hydrolyse, fait sur le même céto-ester, a été un succès, avec un rendement de 94% contre 91% dans la littérature. Cependant, quelques modifications à la méthode ont par la suite été apportées pour simplifier ou accélérer la réaction (**équation 2.8**).

D'abord, l'hydroxyde de lithium a été remplacé par de l'hydroxyde de sodium, pour des raisons de simplicité. Le changement de métal n'a eu aucune influence sur la réaction et une solution stock de NaOH aqueux était déjà utilisée dans le laboratoire. Plutôt que d'ajouter du LiOH solide dans la réaction, nous avons donc utilisé du NaOH 1N comme solvant aqueux.

Aussi, nous avons remarqué que la réaction était bien plus longue lorsque le céto-ester de départ était moins polaire, notamment avec les composés possédant deux groupements phényles. Cela était probablement dû à la forte polarité du mélange de solvant, qui rendait le produit peu miscible. En substituant le méthanol par du THF, nous nous sommes assuré que le céto-ester était soluble dans le mélange. Une plus forte agitation a favorisé la partition des réactifs entre les phases.



Ces modifications à la méthode nous ont permis de transformer la quasi-totalité des céto-esters en leur acide correspondant. Tous? Non! Un seul irréductible ester a su résister à cette méthode.

2.4.2. Le cas du methyl 3-(2-oxycyclohexyl) butanoate

Comme les autres céto-esters, les composés **85u** et **85v** ont été hydrolysés par la méthode optimisée (schéma 2-9). Cependant, alors que l'hydrolyse de **85u** s'est fait sans heurts, celle de **85v** n'a pas fonctionné.

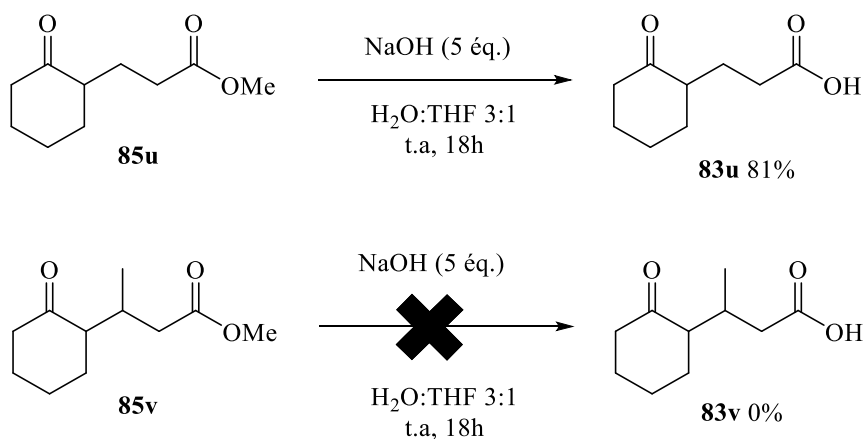


Schéma 2-9

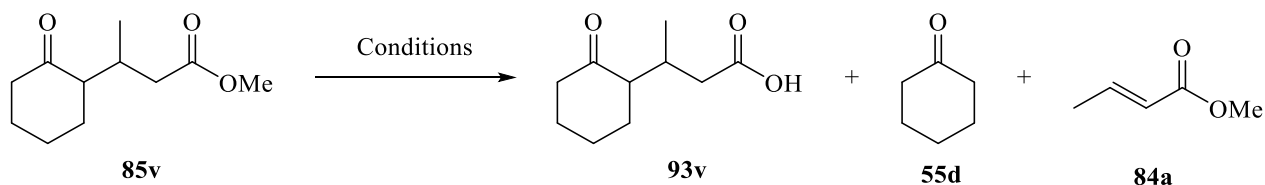
Alors que l'on attendait une hydrolyse en céto-acide, c'est plutôt une rétro-Michael qui a eu lieu (tableau 2-1, entrée 1)). Nous avons obtenu un mélange des deux composés de départ **55d** et **84a**.

Nous avons testé la même réaction avec le LiOH (entrée 2) préconisée dans l'article de Pan et *al* sans plus de succès. Pour trouver une solution, nous avons essayé d'effectuer l'hydrolyse en condition acide plutôt qu'en condition basique, en changeant le NaOH pour du HCl. Cette réaction a malheureusement donné le même résultat qu'avec une base, soit la rétro-Michael (entrée 3).

Finalement, nous avons testé des conditions d'hydrolyse plus douces, en utilisant du triméthyl silanoate de potassium (TMSOK) tel que présenté dans l'article de Laganis et Chenard (entrée 4).⁵³ Cette fois-ci, il n'y a pas eu de rétro-Michael, ni d'hydrolyse. Après plusieurs jours de réaction, le céto-ester n'avait toujours pas réagi. Nous avons donc dû abandonner le composé **85v** pour la suite de la synthèse.

Malgré cet échec, nous avons tout de même pu constituer une bonne bibliothèque de 17 céto-acides (schéma 2-10).

Tableau 2-1 : Tests de formation du composé **83v**



Entrée	Conditions	Résultat
1	NaOH (5 éq), t.a, 18h	55d et 84a (rétro-Michael)
2	LiOH (5 éq), t.a, 18h	55d et 84a (rétro-Michael)
3	HCl (5 éq), t.a, 18h	55d et 84a (rétro-Michael)
4	TMSOK (1 éq.), 50°C, 5j	85v (aucune réaction)

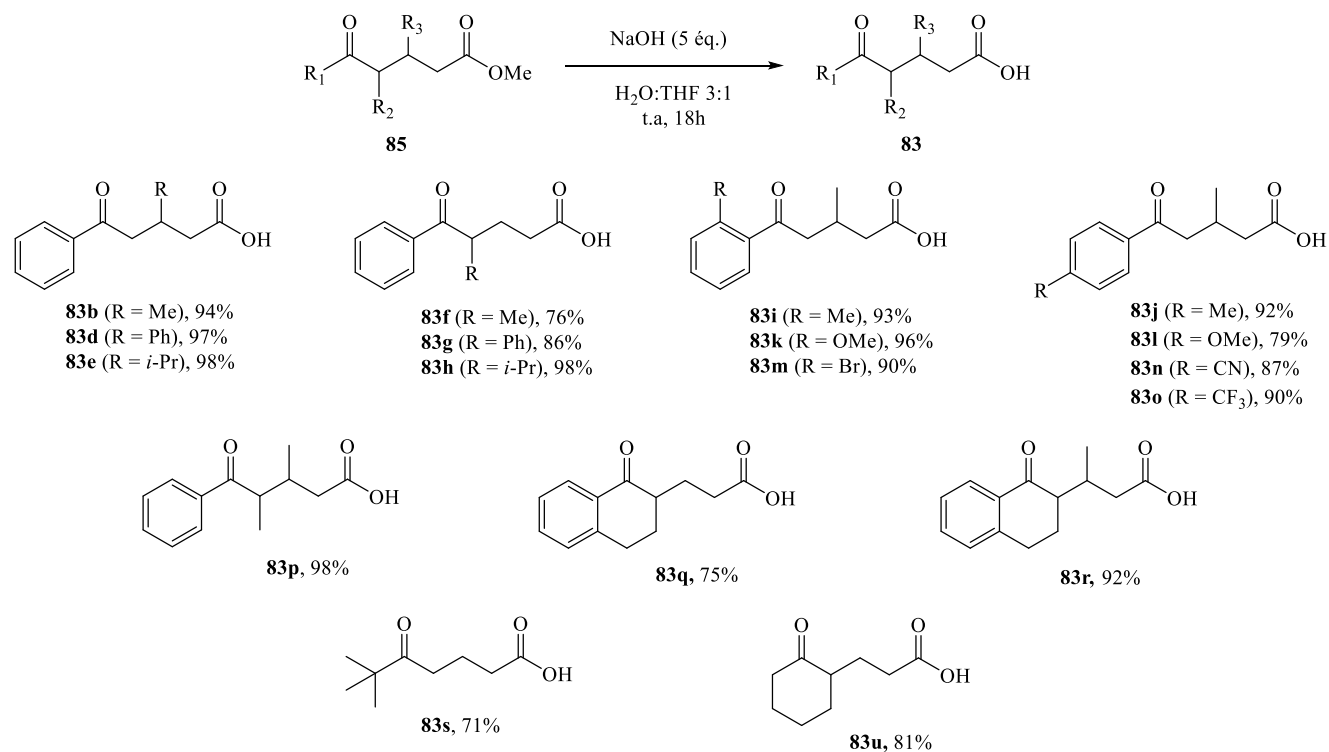


Schéma 2-10

2.5. Formation de la dihydropyranone

Bien que la cyclisation du céto-acide soit la dernière étape dans la synthèse de la dihydropyranone, c'est cette réaction qui a été testée en premier. Comme mentionné au début de ce chapitre, un premier test a permis de démontrer qu'il était possible d'effectuer la cyclisation d'un céto-acide en dihydropyranone. Cette réaction avait été faite avant le développement de la synthèse, pour obtenir le plus rapidement possible une dihydropyranone simple, qui servirait de composé test lors de la preuve de concept du projet. L'obtention de cette première dihydropyranone ne s'est cependant pas fait du premier coup

C'est Antoine Jobin-Des Lauriers qui, vers la fin de son projet de maîtrise, s'est penché sur la formation de la dihydropyranone, dans le but d'en tester la contraction à l'aide d'iodanes λ^3 .⁵⁴ En reprenant son projet, nous sommes repassés par ses tentatives de former une dihydropyranone simple, pour tenter de reproduire ses résultats.

2.5.1. Optimisation de la réaction

Bien que plusieurs voies de formation d'une dihydropyranone à partir d'un céto-acide existent dans la littérature, ces méthodes n'ont pas toujours donné le résultat escompté. Plusieurs essais ont donc été nécessaires pour trouver les bonnes conditions de réaction (**tableau 2-2**).

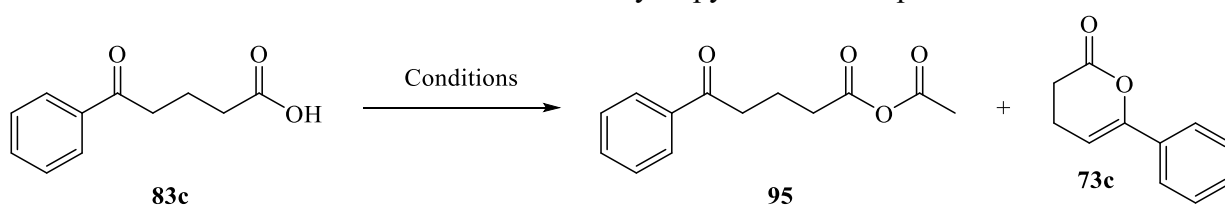
Nous avons tout d'abord tenté d'effectuer la cyclisation de manière simple, en utilisant un léger excès d'anhydride acétique (entrée 1). L'anhydride est bien venu réagir avec l'acide pour former l'intermédiaire céto-anhydride **95**, mais la cyclisation subséquente n'a jamais lieu.

Après ce premier test, nous avons cherché à modifier les conditions réactionnelles pour favoriser la conversion dans le produit voulu. Starodubtseva et *al.* avaient réussi à obtenir la dihydropyranone que nous recherchions, en utilisant l'anhydride acétique (12 éq.) sans solvant et en poussant la réaction à reflux, soit 160°C pendant 5h sous argon, avec un rendement de 90%.⁵⁵ Nous avons tenté de reproduire leurs résultats, sans succès. Encore une fois, le produit obtenu était l'intermédiaire céto-anhydride, qui n'avait pas cyclisé en dihydropyranone (entrée 2).

Pour forcer la déshydratation du céto-acide, la troisième tentative s'est faite avec l'acide camphorsulfonique, à reflux dans le toluène, à l'aide d'un Dean-Stark. Comme l'eau peut compétitionner comme nucléophile, l'idée était de déplacer l'équilibre de réaction vers les produits en retirant toute l'eau formée. Cela s'est révélé insuffisant et aucune réaction n'a eu lieu (entrée 3).

Antoine avait eu un certain succès avec le chlorure de thionyle, réussissant à isoler la dihydropyranone **73c** voulue. Nous avons donc entrepris de reproduire ses résultats. La cyclisation du céto-acide **83c** en dihydropyranone **73c** a donc de nouveau été tentée avec la méthode d'Antoine, soit avec 1 équivalent de SOCl_2 et de carbonate de potassium, dans le dichlorométhane (entrée 4). L'intermédiaire chlorure d'acyle obtenu par cette méthode étant plus réactif que l'intermédiaire anhydride obtenu à l'aide de l'anhydride acétique, la cyclisation en dihydropyranone a eu lieu, avec une conversion de 60%.

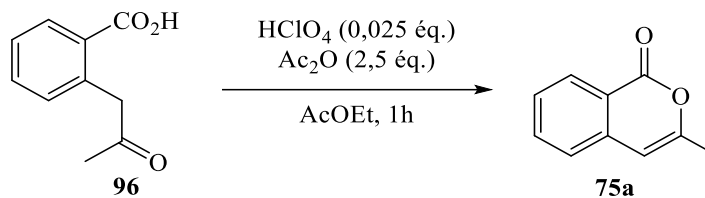
Tableau 2-2 : Tests de formation de la dihydropyranone **73c** à partir du céto-acide.



Entrée	Conditions	Résultat
1	Ac_2O (1,5 éq.), AcOH , 50°C , 24h	95
2	Ac_2O (12 éq.), 160°C , 5h	95
3	CSA (0,1 éq.), toluène, 110°C , 24h, Dean-Stark	83c
4	SOCl_2 (1 éq.), K_2CO_3 (1 éq.), $\text{DCM} : \text{Dioxane}$ (1 : 1), 80%, 48h	73c , 60%
5	HClO_4 (0,025 éq.), Ac_2O (2,5 éq.), AcOEt , t.a, 1h	73c , 96%
6	HClO_4 (0,04 éq.), Ac_2O (4 éq.), AcOEt , t.a, 5 min	73c , 98%

Cependant, le mélange obtenu était difficile à purifier. Plusieurs sous-produits de réactions co-éluèrent avec la dihydropyranone dans la chromatographie éclair. La dihydropyranone obtenue était donc impure, ce qui pouvait fausser les résultats du test de contraction. Nous avons donc poursuivi notre recherche d'une solution optimale.

Celle-ci est finalement venue d'un article de Hauser et Baghdanov, qui ont effectué la réaction facilement avec l'anhydride acétique, en rajoutant une quantité catalytique d'acide perchlorique (**équation 2.9**).⁵⁶

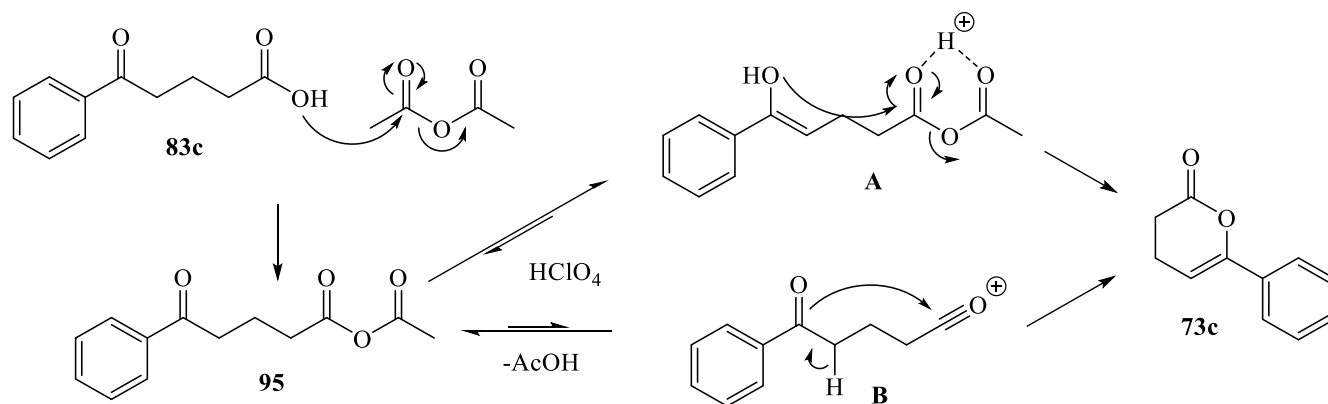


[2.9]

Nous avons transposé ces conditions de réaction à notre céto-acide **83c** et avons enfin pu obtenir une dihydropyranone pure, **73c**, avec 96% de rendement (entrée 5).

Un second article, cette fois-ci de Robl, a démontré que le temps de réaction pouvait être raccourci à 10 minutes, en augmentant le nombre d'équivalents d'anhydride acétique et d'acide perchlorique.⁵⁷ Nous avons donc adopté cette variante de la réaction, puisque le rendement restait semblable (entrée 6). Contrairement aux autres tentatives d'effectuer la cyclisation, cette dernière méthode s'est faite rapidement en quelques minutes, à température ambiante et à l'air libre. Après un simple quench au $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$, une purification par chromatographie éclair (100% CH_2Cl_2) nous a donné une dihydropyranone prête à être contractée par l'iodane λ^3 .

Les articles de Hauser, Baghdanov et Robl ne présentent pas d'explications pour le mécanisme. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'intermédiaire anhydride **95** a été formé de manière habituelle par attaque de l'acide carboxylique sur l'anhydride acétique. L'acide perchlorique est lui venu augmenter la vitesse d'échange entre les formes cétones et d'énol de l'autre cétone. Le proton de l'acide perchlorique peut aussi former des ponts H avec les carbonyles de l'anhydride, les rendant encore plus électrophiles. Alternativement, le milieu acide peut également permettre la formation d'un carbocation acylium, beaucoup plus électrophile que l'anhydride. Finalement, l'énol vient attaquer la position électrophile pour former le cycle à 6 de la dihydropyranone (**schéma 2-11**).



2.5.2. Formation d'une banque de dihydropyranones

La méthode optimisée présentée plus haut nous a permis de franchir la dernière étape de notre synthèse des dihydropyranones. Nous avons donc pu l'appliquer à l'ensemble des céto-acides préparés auparavant, avec des rendements entre 60 et 99% (**schéma 2-12**).

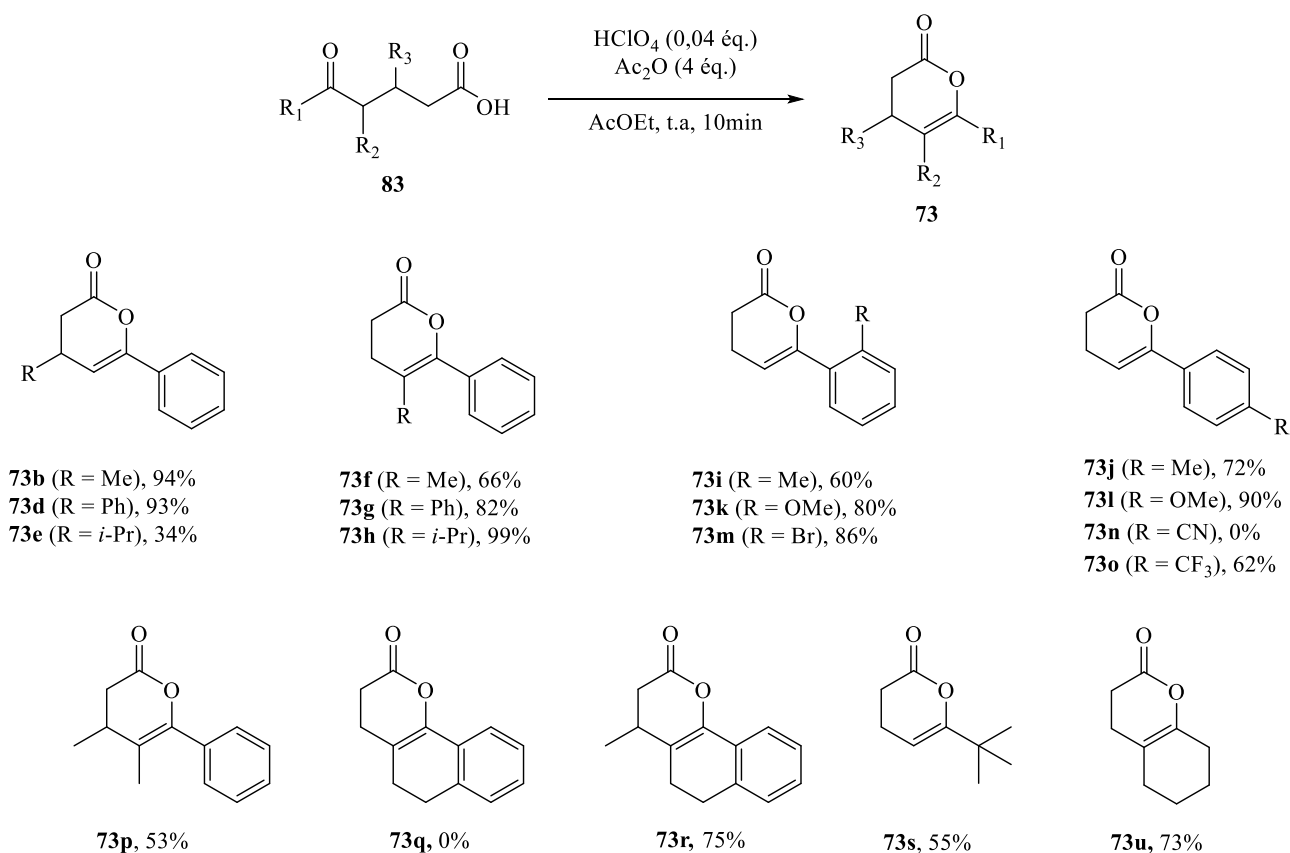


Schéma 2-12

Les dihydropyranones **73n** et **73q** n'ont pas pu être formées de cette manière.

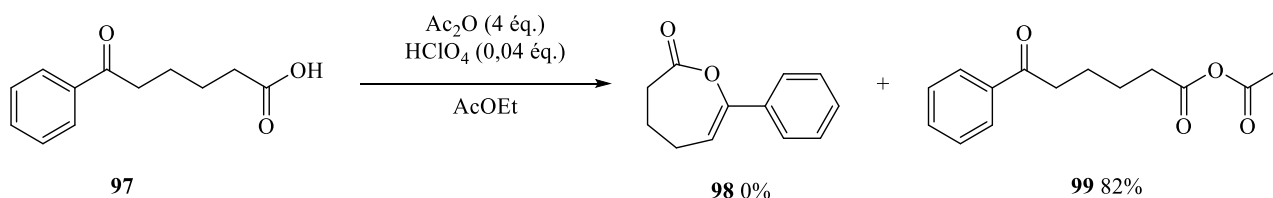
Après l'ajout de l'anhydride acétique et de l'acide perchlorique au céto-acide **83n**, le produit s'est solidifié en pâte difficilement soluble. La purification par chromatographie éclair a aussi été ardue, nécessitant l'ajout de méthanol au dichlorométhane pour permettre l'élution du composé. Nous n'avons pas observé la dihydropyranone voulue dans les fractions obtenues. En raison de l'échec de cette réaction, nous avons modifié notre étude d'applicabilité de la réaction, en échangeant le groupement CN du composé **73n** pour le groupement CF₃ du composé **73o**.

Pour la formation de la dihydropyranone **73q**, le produit brut obtenu était constitué d'une panoplie de composés, dont aucun n'était identifiable. Ce résultat était d'autant plus étrange que la dihydropyranone **73r**, qui est presque identique a été formée sans difficulté. Devant notre incapacité à élucider la structure des composés formés par la réaction, nous avons dû abandonner cette dihydropyranone.

2.5.3 Formation de dihydrooxépinones

Bien que la contraction de cycles à 6-membres en cycles à 5-membres soit le sujet principal de ce projet, nous nous sommes tout de même penchés sur la possibilité d'effectuer la même réaction sur des cycles à 7-membres, pour ainsi obtenir des delta lactones. Nous avons donc tenté de former des dihydrooxépinones. L'hypothèse était qu'en présence d'iodane λ^3 , nous observerions une contraction de cycle pour former la tétrahydropyranone.

Comme le céto-acide **2-14** était disponible commercialement, nous sommes passés directement à la cyclisation pour obtenir la 7-phényl-4,5-dihydrooxépin-2(3*H*)-one **2-15**. Malheureusement, les cycles à 7-membres sont beaucoup plus difficiles à former que les cycles à 6-membres ou 5-membres. La réaction s'est donc arrêtée à la formation de l'anhydride, malgré la présence de l'acide perchlorique (**équation 2.10**).



Plusieurs essais ont été réalisés pour tenter de forcer la cyclisation, en augmentant la température ainsi que le nombre d'équivalents d'anhydride et d'acide perchlorique, mais ils n'ont eu aucune influence sur le résultat de la réaction. Le cycle à 7-membres était trop défavorisé entropiquement pour se former. Nous n'avons donc pas pu tester la contraction des dihydrooxépinones.

2.6. Conclusion

En général, la séquence synthétique choisie a été en mesure de nous procurer une bonne bibliothèque de dihydropyranones pour nos tests de contraction. La méthode était simple et efficace, comportant trois étapes consécutives. Les réactifs utilisés étaient peu nocifs, à l'exception de l'acide perchlorique qui a été utilisé en très petite quantité. De ces trois étapes, les produits de deux nécessitaient une purification par chromatographie éclair. Les rendements en trois étapes variaient entre 7% et 54% (**schéma 2-13**).

Cependant, cette séquence synthétique présentait aussi des défauts. Premièrement, chaque dihydropyranone de la bibliothèque formée a dû être synthétisée à partir des produits de départ. Chaque composé devait être fait depuis le début. Si la synthèse de tous ces produits était passée par un intermédiaire commun, il aurait été possible de faire une grosse quantité de cet intermédiaire, ce qui aurait sauvé du temps et des réactifs. Aussi, le chemin synthétique utilisé dans le cadre du projet ne présente aucune étape stéréodirigée. Toutes les dihydropyranones formées avec un centre chiral sont racémiques. Bien que les iodanes λ^3 chiraux n'aient pas été testés durant ma maîtrise, ce sera certainement une avenue future du projet. À ce moment, il sera important d'avoir des dihydropyranones énantiopures, qui devront être formées d'une autre manière.

Cela dit, cette synthèse était tout de même adéquate pour les besoins présents du projet. Une bonne diversité de dihydropyranones ont été synthétisées en trois étapes à partir de cétones et d'esters α,β -insaturés. Tout était prêt pour la suite.

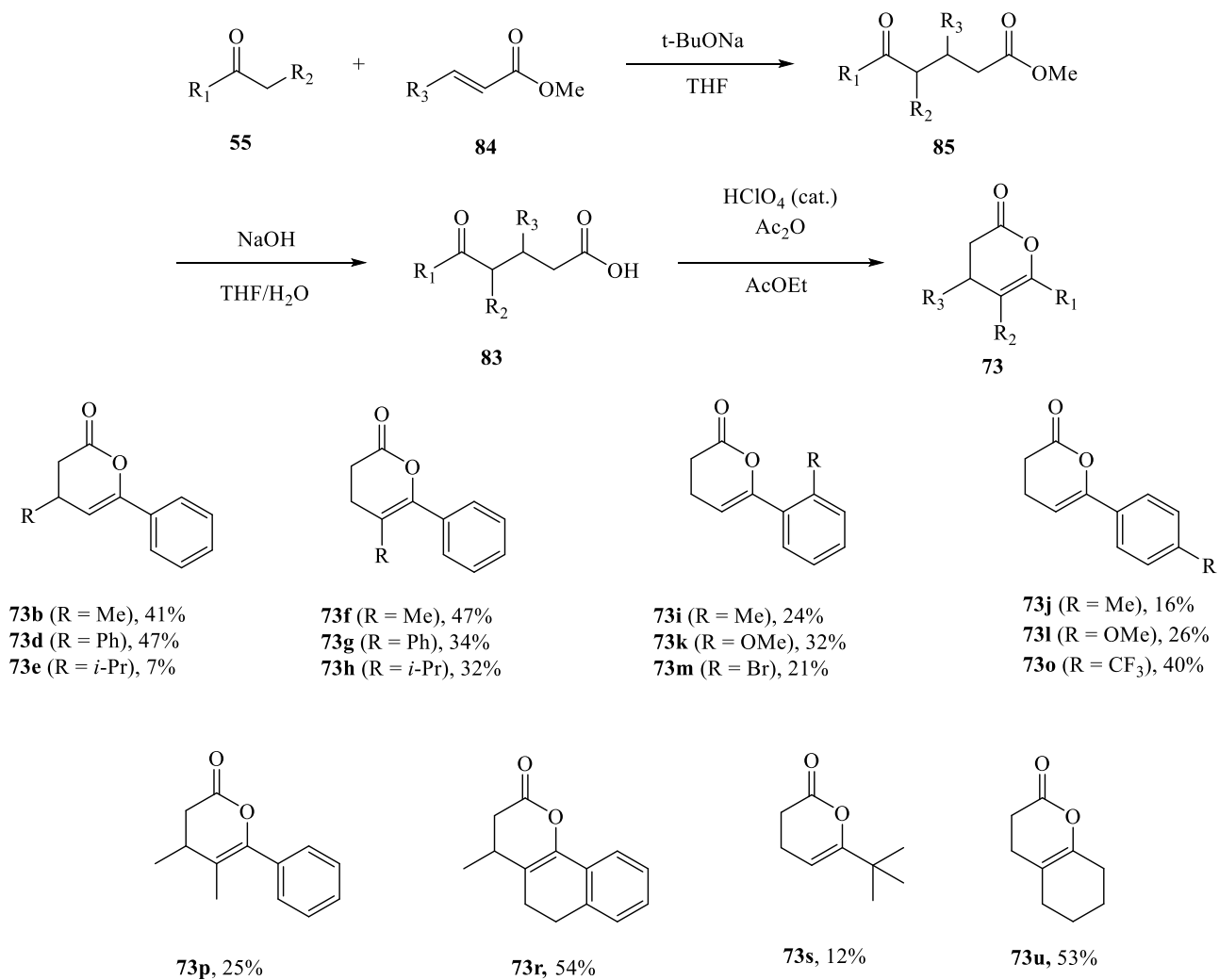


Schéma 2-13

CHAPITRE 3. CONTRACTION DES DIHYDROPYRANONES

3.1. Introduction

Le but principal de ce projet était d'effectuer la contraction des dihydropyranones en butyrolactones à l'aide de l'iode hypervalent. Le chapitre précédent relate le chemin emprunté pour obtenir ces dihydropyranones de départ. Ce chapitre-ci portera donc sur l'étude de la réaction de contraction (**schéma 3-1**), sur son efficacité et sa versatilité.

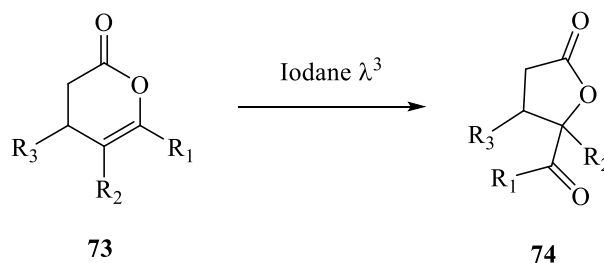


Schéma 3-1

3.2. Preuve de concept

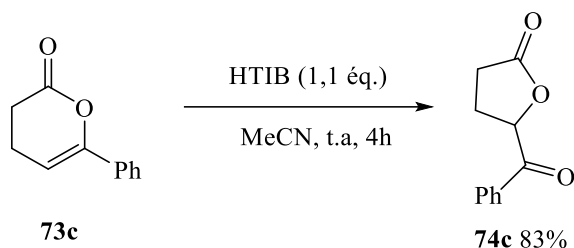
Comme pour la contraction de l'isocoumarine, nous avons fait une preuve de concept, cette fois en deux volets.

3.2.1 Preuve de concept avec une dihydropyranone simple

Nous avons fait notre premier test avec une dihydropyranone simple : la dihydropyranone **73c**, parce qu'elle pouvait être formée en une seule étape. La formation de la butyrolactone a été observée, avec un rendement de 83% (**équation 3.1**).

Contrairement à celle de l'isocoumarine, la contraction de la dihydropyranone s'est faite rapidement et sans réactions secondaires, ce qui a contribué au rendement élevé en produit désiré. La butyrolactone obtenue est facile à purifier par chromatographie éclair et stable à température ambiante. Comme un

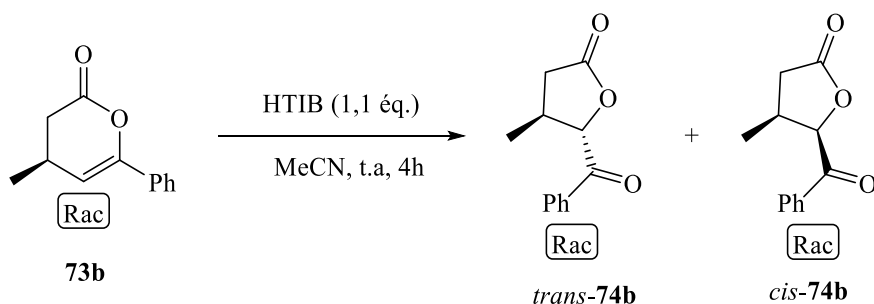
centre chiral est formé pendant la réaction et que le composé de départ n'est pas chiral, le produit **74c** est racémique.



[3.1]

3.2.2 Preuve de concept avec une dihydropyranone chirale

Nous avons testé la réaction sur plusieurs dihydropyranones fabriquées possédant un centre chiral, afin d'évaluer l'influence de celui-ci sur la formation du deuxième centre chiral lors de la contraction. Nous avons voulu observer si des deux diastéréoisomères formés, l'un était favorisé par rapport à l'autre. À cet effet, nous avons effectué une deuxième preuve de concept, avec la dihydropyranone chirale **73b** (équation 3.2).



4,7 : 1
74b 80% (combiné)

[3.2]

Avec un rendement combiné de 80%, nous avons effectivement obtenu les deux diastéréoisomères désirés, selon un ratio diastéréoisomérique de 4,7 : 1 en faveur de la butyrolactone *trans*. Les deux diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie éclair et le produit majoritaire a été analysé par DRX pour en identifier la structure (**figure 3-1**). L'analyse DRX a révélé qu'il s'agissait du composé *trans*.

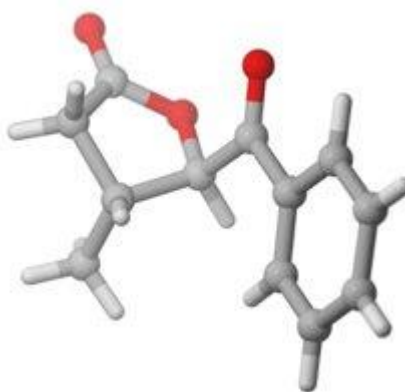


Figure 3-1: Image 3D de la butyrolactone *trans*-**74b** obtenue par DRX.

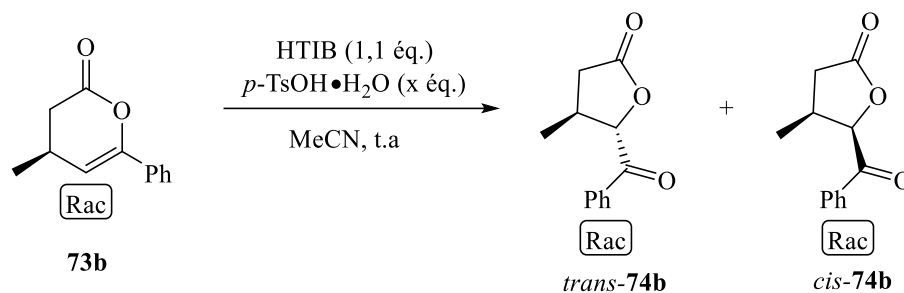
3.3. Optimisation des conditions de réaction

Avant d'effectuer la réaction de contraction sur l'étendue de nos dihydropyranones, nous avons optimisé les conditions de réaction afin d'augmenter le rendement, la vitesse de réaction et le ratio diastéréoisomérique lorsque possible. Les tentatives d'optimisation, rapportées au chapitre 1, s'étaient soldées par un échec : l'augmentation de la température, le changement de solvant et l'ajout d'un catalyseur acide n'avaient eu aucune influence sur la contraction de l'isocoumarine. Nous avons tout de même tenté la même formule pour les dihydropyranones, excepté pour la température. L'augmentation de la température mène souvent à un moins bon contrôle de la stéréochimie, car une hausse de température diminue la différence de vitesse de formation des deux stéréoisomères, diminuant ainsi directement le ratio de ces derniers.

3.3.1. Ajout d'un catalyseur acide

Nous avons d'abord ajouté un catalyseur acide, l'acide *p*-toluènesulfonique, au mélange réactionnel. Comme mentionné dans l'introduction, cet acide sert à activer l'iode hypervalent et ainsi potentiellement accélérer l'étape clé de la réaction. Nous avons donc effectué deux tests de contraction de **73b**, avec d'abord 0,1 et ensuite 1 équivalent de *p*-TsOH•H₂O dans l'acétonitrile et avons comparé les résultats avec la réaction sans acide (**tableau 3-1**).

Tableau 3-1 : Effet du catalyseur sur le temps de réaction, le rendement et le ratio diastéréomérique



Entrée	Éq. de $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	Temps de réaction	Rendement combiné	r.d. (trans : cis)
1	--	4h	80%	4,7 : 1
2	0,1	15 min	75%	4,5 : 1
3	1	5 min	77%	4,6 : 1

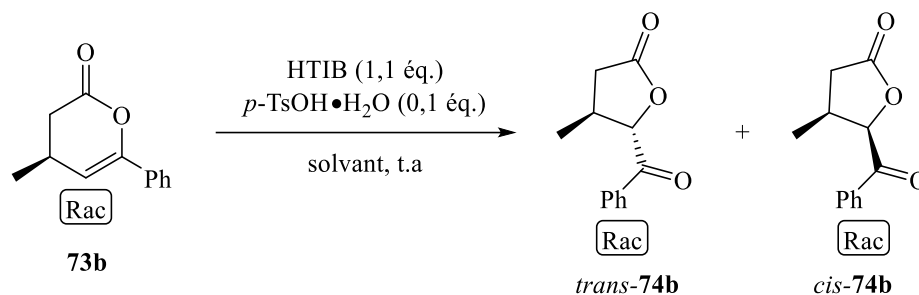
Les rendements et les ratios diastéréoisomériques sont sensiblement les mêmes, mais l'ajout d'un catalyseur acide a grandement accéléré la réaction, qui est passée de 4h à moins de 15 minutes.

3.3.2. Utilisation de solvants halogénés

Nous avons ensuite testé la réaction dans divers solvant, afin de voir si ceux-ci donnaient des résultats différents. Les solvants choisis pour ces tests devaient se situer dans une plage de polarité permettant la dissolution à la fois du HTIB et de la dihydropyranone de départ.

Nous avons donc testé, en plus de l'acétonitrile, le chloroforme et le dichlorométhane. Par rapport à l'acétonitrile, les deux solvants halogénés sont moins polaires, donc les charges ioniques générées durant la réaction sont défavorisées. En effectuant les tests de contraction, nous avons remarqué que cette différence avait un effet minime sur la vitesse de réaction et sur le rendement global, mais nous avons observé une amélioration marquée pour le ratio diastéréoisomérique. Les résultats dans le **tableau 3-2** ont été obtenus avec 0,1 équivalent de $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. L'effet est le même sans le catalyseur, mais les temps de réaction sont plus long. Le dichlorométhane a donné un résultat particulièrement intéressant, faisant grimper le r.d. à 7,4 pour 1 en faveur de la butyrolactone *trans*.

Tableau 3-2 : Effet du solvant sur le temps de réaction, le rendement et le ratio diastéréomérique



Entrée	Solvant	Temps de réaction	Rendement combiné	r.d. (trans : cis)
1	MeCN	15 min	75%	4,5 : 1
2	CHCl ₃	20 min	80%	5,4 : 1
3	CH ₂ Cl ₂	20 min	82%	7,4 : 1

Ces études nous ont permis de proposer un mécanisme stéréosélectif pour la réaction. Tout d’abord, le *p*-TsOH vient catalyser la formation de l’iodonium actif (**schéma 3-2**). L’iodonium vient ensuite former un lien de coordination avec la liaison double de la dihydropyranone. Le lien se fait majoritairement *trans* par rapport au groupement méthyle, pour éviter l’encombrement stérique. Ce lien de coordination devient un lien covalent par déplacement d’électrons et formation d’un oxonium, pour former l’intermédiaire **B**. L’attaque d’une molécule d’eau sur le carbonyle de l’ester mène à l’ouverture du cycle (**C**), puis l’acide carboxylique, par une attaque de type S_N2, expulse l’iodonium et referme le cycle.

Le plus haut r.d. (*trans*) obtenu par le CH₂Cl₂ peut s’expliquer par le fait que, comme mentionné plus haut, le CH₂Cl₂ est un solvant moins polaire que le MeCN. À l’intermédiaire **A**, l’iodonium, qui possède une charge positive, a donc un potentiel plus élevé dans le CH₂Cl₂ que dans le MeCN. Pour abaisser ce potentiel, il a tendance à se rapprocher d’une région riche en électron, soit la liaison double. Le lien de coordination est donc plus court dans le solvant halogéné, ce qui accentue les effets de l’encombrement stérique causé par le groupement méthyle. Nous avons donc défini que les conditions optimales de réaction étaient d’utiliser le CH₂Cl₂ comme solvant, avec 0,1 équivalent de *p*-TsOH•H₂O.

Cependant, comme l’optimisation s’est fait parallèlement à l’étude de l’étendue de la réaction, une bonne proportion des dihydropyranones avaient déjà été testées dans l’acétonitrile. Dans un souci d’uniformité, la majorité des réactions se sont donc déroulées dans ce solvant.

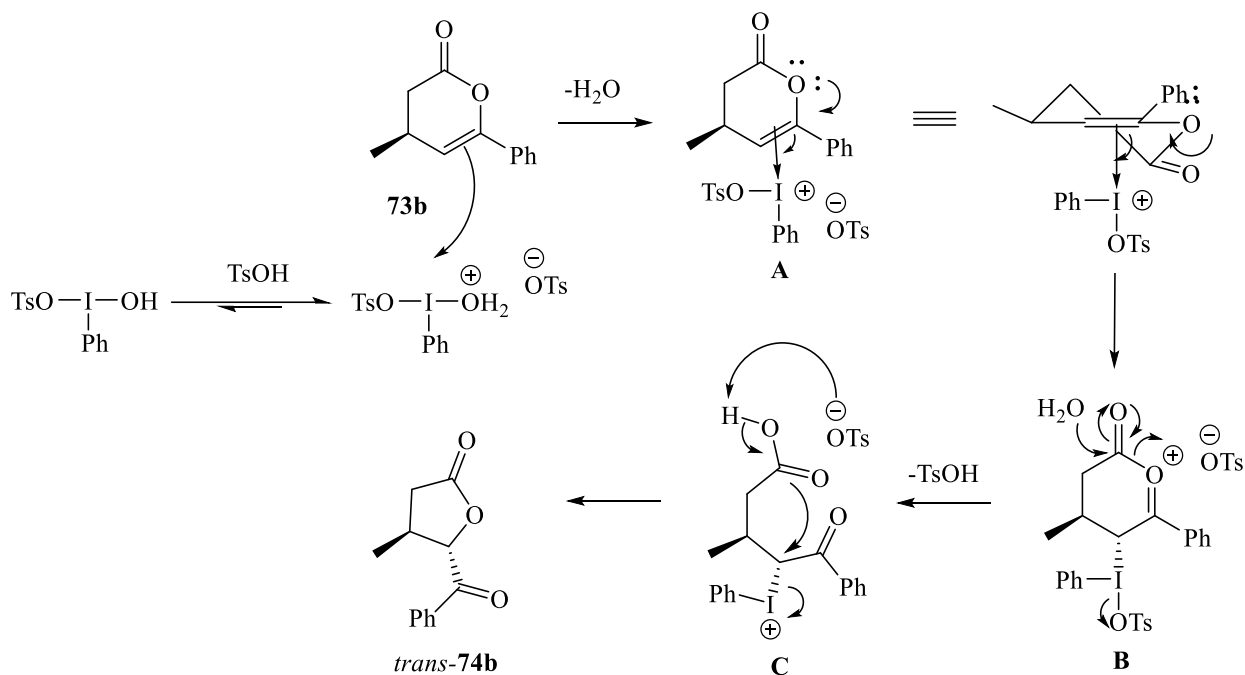


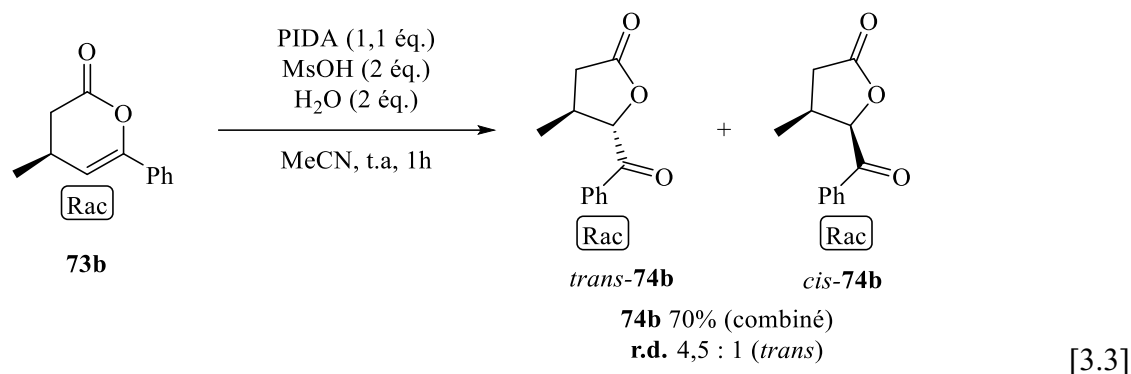
Schéma 3-2

3.4. Test de contraction à l'aide de divers composés d'iode hypervalent

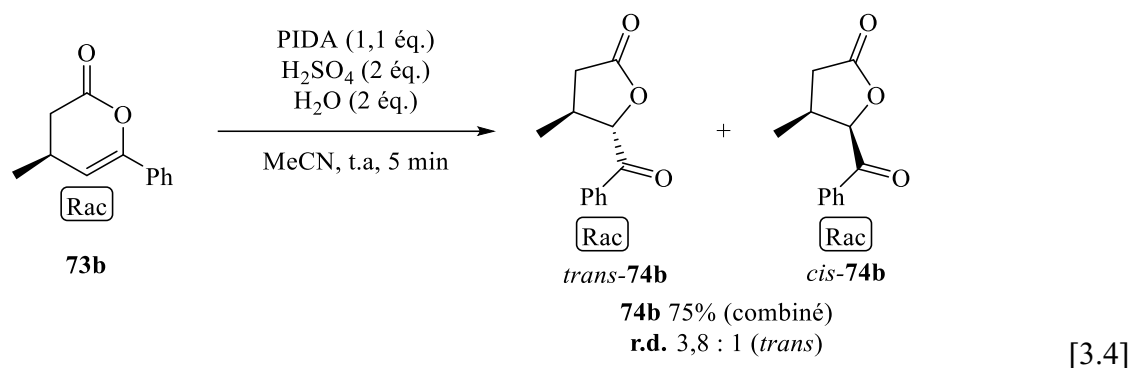
En plus de l'optimisation du solvant et du catalyseur, nous avons aussi cherché à savoir si le réactif de Koser (HTIB) était le meilleur iodane λ^3 pour effectuer les réactions de contraction. Pour ce faire, nous avons comparé les résultats de la contraction de **73b** avec divers composés d'iode hypervalent, pour ensuite les comparer aux résultats du HTIB.

3.4.1. Contraction à l'aide du PIDA

Le premier iodane à être testé a été le PIDA. Ce composé avait déjà été utilisé dans plusieurs autres projets au laboratoire, dont la contraction des isocoumarines. Le PIDA nécessite cependant l'ajout d'un acide pour pouvoir former un iodonium actif semblable à celui du HTIB *in-situ*. L'ajout d'eau est aussi nécessaire pour effectuer l'ouverture de cycle. Nous avons donc d'abord effectué la contraction de **73b** avec le PIDA, du MsOH et de l'eau, dans l'acétonitrile (équation 3.3).



Le PIDA est une alternative intéressante, car son empreinte écologique est encore plus faible que celle du HTIB. Le MsOH est lui aussi peu nocif pour l'environnement. Cependant, le temps de réaction de la contraction est plus long et le rendement légèrement inférieur. Nous avons tenté de substituer le MsOH pour un acide plus fort, le H₂SO₄ (équation 3.4). Cette fois-ci, la réaction s'est déroulée très rapidement, en moins de 5 minutes, et le rendement était aussi plus haut, à 75% comme le HTIB. Cependant, la diastéréosélectivité est diminuée.



3.4.2. Contraction à l'aide de dérivés du réactif de Koser

À la suite du PIDA, nous avons testé plusieurs dérivés du HTIB possédant divers groupements sur l'aryle, pour voir si ces groupements pouvaient influencer la stéréochimie de la butyrolactone finale. Comme ces dérivés ne sont pas disponibles commercialement, nous avons dû les fabriquer.

3.4.2.1. Formation des dérivés du réactif de Koser

Pour fabriquer ces iodanes λ^3 , nous avons utilisé la méthode mise au point par Berit Olofsson et son équipe.³² Cette méthode consiste à prendre la forme iodoaryle du composé, donc la forme réduite de

l'iode, et de l'oxyder à l'aide de *m*-CPBA en présence de *p*-TsOH•H₂O. Plusieurs de ces composés avaient préalablement été utilisés dans un autre projet et étaient donc déjà disponibles (**figure 3-2**).⁵⁸ Nous avons utilisé la méthode d'Olofsson pour pouvoir rajouter deux autres composés à cette liste (**schéma 3-3**).

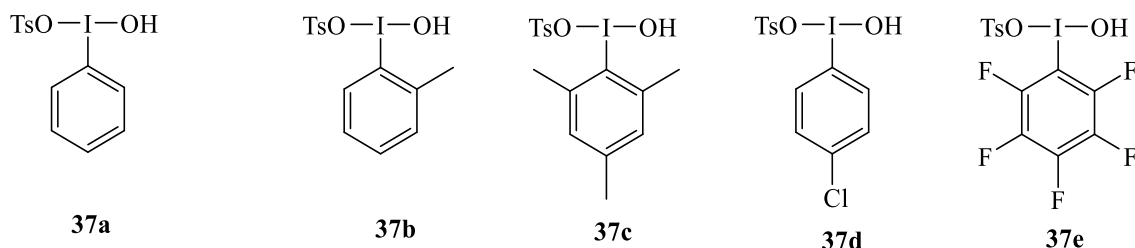


Figure 3-2: Dérivés de réactifs de Koser déjà disponibles

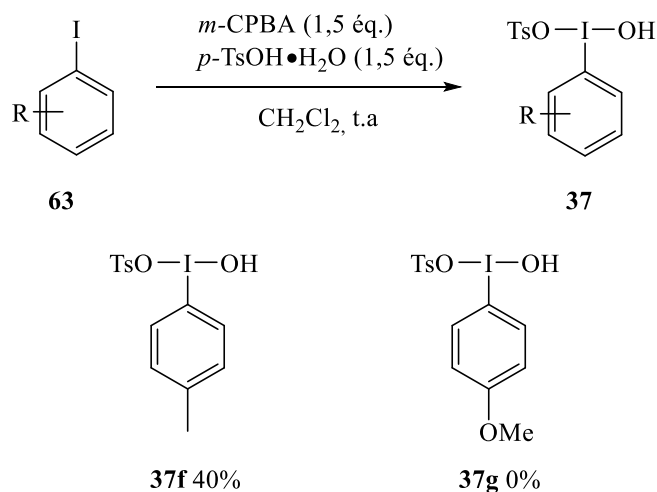


Schéma 3-3

Le composé **37g** n'a pas pu être synthétisé car le produit n'est pas stable lorsque séché.

3.4.2.2. Contraction à l'aide des dérivés du HTIB

Une fois les composés d'iode hypervalent fabriqués, nous avons pu effectuer les tests de contraction et les comparer au réactif de Koser (**tableau 3-3**). Les composés **37b**, **37c** et **37f**, avec des groupements méthyles sur l'aromatique, ont donné des rendements semblables ou légèrement supérieurs au HTIB, avec un temps de réaction deux fois plus long. Le ratio diastéréoisomérique des deux butyrolactones obtenues avec **37b** et **37c** est supérieur à celui obtenu avec le HTIB. Les groupements méthyles ont deux effets sur un aromatique : ils sont électrodonneurs par induction et apportent de l'encombrement stérique. En

fonction de leur position, l'encombrement stérique favorise la formation du lien de coordination sur la face moins encombrée de l'alcène de la dihydropyranone, soit celle *trans* au groupement méthyle de la dihydropyranone, ce qui mène ultimement à la formation de la *trans*-butyrolactone. L'effet électrodonneur par induction, lui, stabilise la charge positive de l'iodonium. Cela diminuera l'attraction entre l'iodonium et la double liaison riche en électrons de la dihydropyranone, ce qui allongera le lien de coordination et diminuera l'effet stérique. En support à ces hypothèses, le réactif **37f**, dont le méthyle en *para* n'apporte pas d'effet stérique significatif, mène à une plus faible sélectivité que le HTIB. Le composé **37c**, portant des groupements méthyles aux positions 2, 4 et 6, est plus riche en électrons que **37b**, mais les deux iodanes ont un effet similaire sur l'encombrement stérique, ce qui explique le r.d. plus faible de **37c**.

Tableau 3-3 : Contraction de la dihydropyranone **73b** à l'aide de divers composés d'iodane λ^3

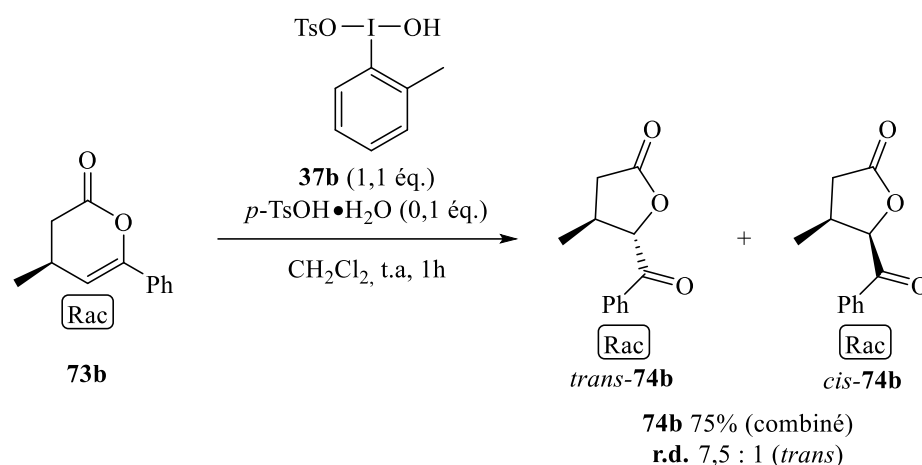
Entrée	Iodane λ^3	Temps de réaction	Rendement combiné	r.d. (trans : cis)
1	37a (HTIB)	15 min	75%	4,5 : 1
2	37b	30 min	82%	6 : 1
3	37c	30 min	75%	5,6 : 1
4	37d	30 min	83%	3,8 : 1
5	37e	3h	45%	1,9 : 1
6	37f	30 min	82%	3,7 : 1

Dans un cycle aromatique, les halogènes sont des groupements électroattracteurs par induction, mais aussi des groupements électrodonneurs par mésomérie. Dans le cas du composé **37d**, le chlore est en *para* par rapport à l'iode. Son effet inductif est donc bien moins important car cet effet diminue avec la distance. Le chlore sera ainsi électrodonneur, ce qui donne le même résultat que pour **37f**.

Le dernier dérivé de Koser de cette liste, **37e**, est plus difficile à déchiffrer. Le rendement a chuté à 45% et la réaction a été bien plus longue. Les fluors peuvent avoir contribué à appauvrir le cycle aromatique, ce qui en retour a rendu la forme iodonium moins stable. Celle-ci serait donc défavorisée, ralentissant la

réaction et abaissant le rendement. Cependant, un iodonium instable aurait forcé un lien de coordination plus court, ce qui aurait donné une meilleure stéréosélectivité, ce qui n'est pas le cas, le ratio diastéréomérique étant particulièrement bas. Devant un faible rendement, un mauvais r.d. et une réaction lente, nous avons abandonné ce dérivé de HTIB.

Le dérivé de Koser ayant donné les meilleurs résultats est le composé **37b**. Nous avons donc testé cet iodane dans le CH₂Cl₂ pour obtenir la meilleure diastéréosélectivité possible (équation 3.5).



[3.5]

Le changement de solvant a permis d'atteindre un ratio diastéréomérique de 7,5 : 1. C'est une amélioration par rapport au résultat dans l'acétonitrile, qui était de 6 : 1. Cependant, ce résultat est le même qu'avec le HTIB dans le CH₂Cl₂. De plus, le temps de réaction est encore une fois plus long et le rendement est légèrement inférieur. Finalement, le HTIB est disponible commercialement, donc nous avons continué d'utiliser celui-ci pour effectuer les contractions de dihydropyranones.

3.4.3. Test d'un iodane cyclique, le 1-hydroxy-1-λ³-benzo[d][1,2]iodaoxol-3(1H)-one

Par curiosité, nous avons voulu tester un iodane λ³ cyclique comme substitut au HTIB dans la réaction. Ces composés sont beaucoup plus rares dans la littérature que leurs homologues λ⁵ tel que le réactif de Dess-Martin (**figure 3-3**), mais la rigidité apportée par le cycle peut donner des résultats intéressants. L'iodane **100** a donc été synthétisé à l'aide de la méthode utilisée par Waser et *al.* (équation 3.6).⁵⁹ Une fois le réactif cyclique obtenu, nous l'avons utilisé pour contracter la dihydropyranone type **73b** (équation 3.7). Malheureusement, l'iodane λ³ n'a pas donné de résultat très intéressant, avec un faible rendement et presque aucune diastéréosélectivité. Avec 23% de rendement et un r.d. de 1,3 : 1 après 24h de réaction, nous n'avons pas poursuivi nos recherches sur les iodanes cycliques.

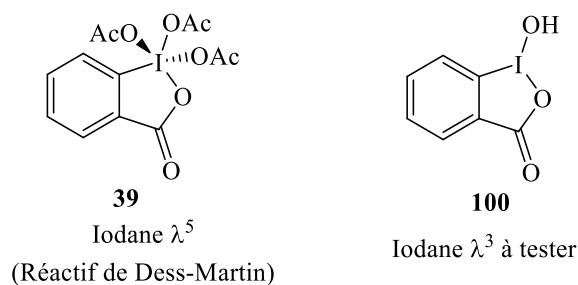
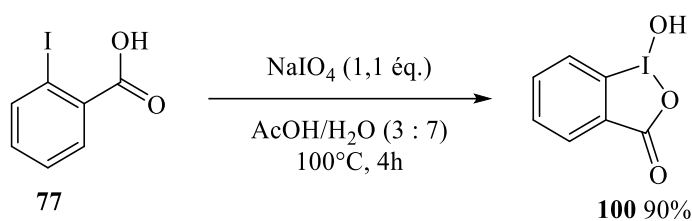
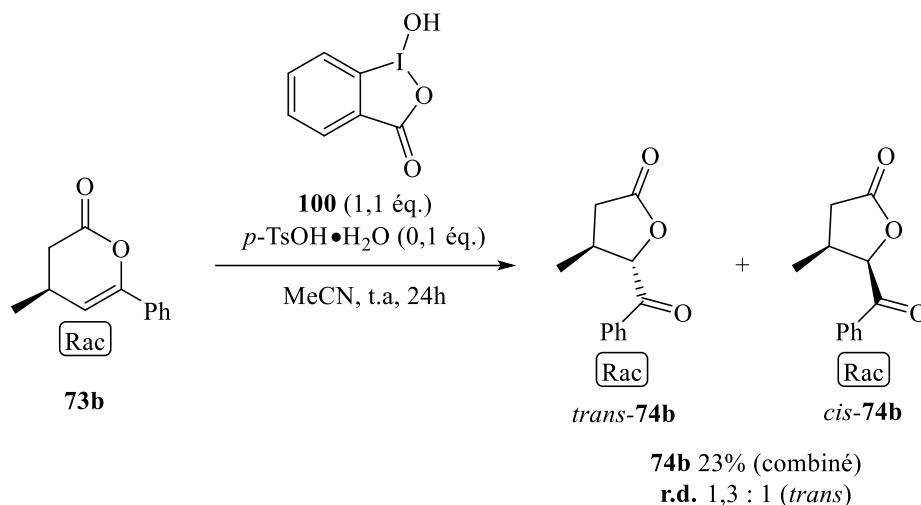


Figure 3-3: Divers iodanes cycliques



[3.6]



[3.7]

3.4.4. Test d'un iodane coordonné, le « hydroxy(2-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)- λ^3 -iodanéyl 4-méthylbenzènesulfonate

Pour terminer, nous avons testé un iodane coordonné dans la réaction de contraction des dihydropyranones. Dans cette catégorie d'iodanes λ^3 , l'iode vient former un lien de coordination intramoléculaire, ce qui stabilise la forme iodonium (**figure 3-4**).

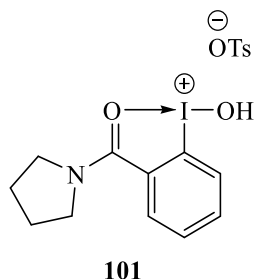
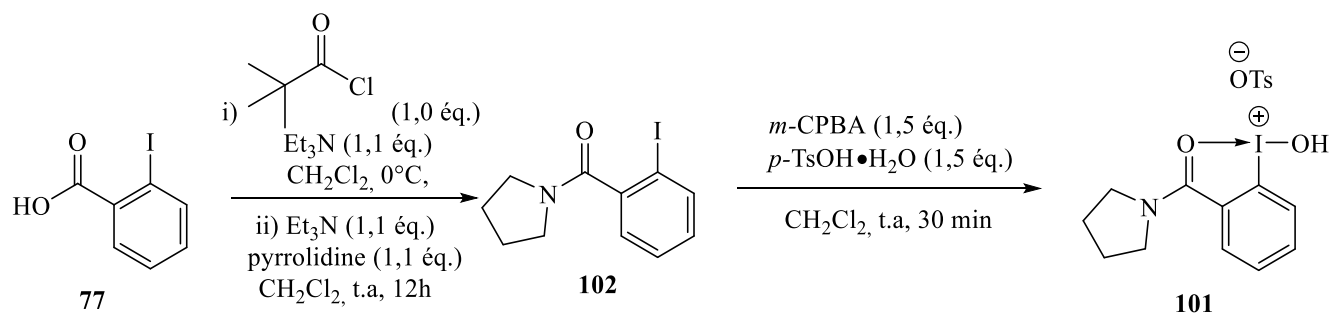


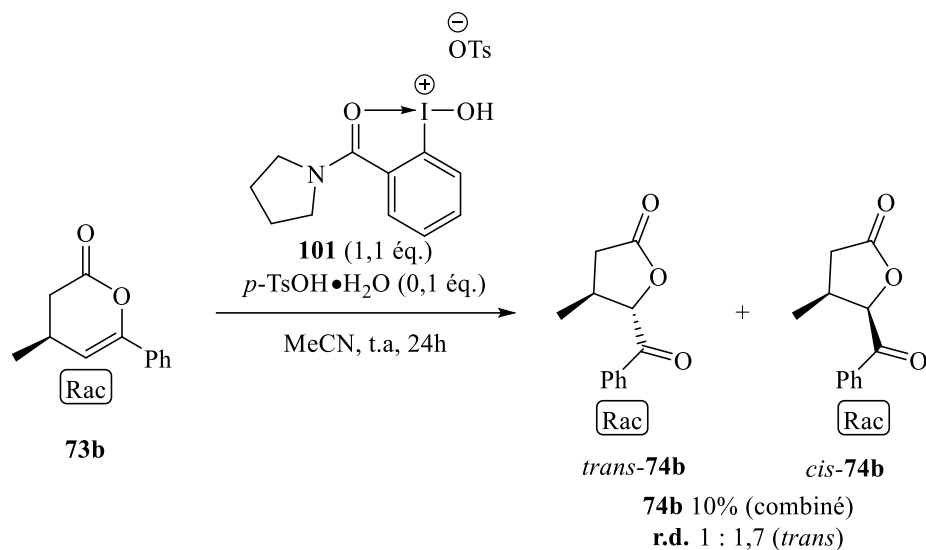
Figure 3-4: Les iodanes coordonnés possèdent un lien de coordination intramoléculaire

Dans le cadre de sa maîtrise, Audrey-Anne Guilbault utilisait la forme iodoarène réduite de ces composés pour effectuer l'alpha-tosyloxylation de cétones en conditions catalytiques.⁶⁰ Nous avons voulu vérifier si ces réactifs pouvaient aussi être utilisés dans notre projet. Pour former le réactif d'iode hypervalent **101**, la méthode d'Audrey-Anne puis l'oxydation d'Olofsson ont été utilisées (**schéma 3-4**).



Par la suite, le composé **101** a été utilisé dans la réaction de contraction (**équation 3.8**). Pour la première fois, la formation de la butyrolactone *cis* semble avoir été favorisée, avec un ratio diastéréoisomérique de 1,7 : 1 en faveur de ce diastéréoisomère. Cependant, avec un rendement de seulement 10%, il devient difficile de rationaliser le ratio observé. Au bout du compte, ce composé d'iode hypervalent n'était pas intéressant pour la suite du projet, en raison du trop bas rendement.

Considérant les résultats obtenus avec ces réactifs d'iodes hypervalent, nous avons poursuivi nos recherches avec le HTIB, car aucune des alternatives étudiées n'ont offert de performances significativement supérieures au produit commercial.



[3.8]

3.5. Étendue de la réaction de contraction

Parallèlement aux tests d'optimisation vus dans les sections 3.3 et 3.4, nous avons effectué des tests de contraction sur toutes les dihydropyranones synthétisées dans le chapitre 2. Ces résultats seront analysés plus en détails dans les prochaines pages.

3.5.1. Effet d'un groupement R_2 sur la réaction de contraction

La contraction des dihydropyranones **73f**, **73g** et **73h** nous a permis d'observer la formation des butyrolactones possédant un centre quaternaire (**schéma 3-5**). Dans les trois cas, la butyrolactone a été formée avec succès, dans des rendements légèrement inférieurs à ce qui a été obtenu lors de la formation de **74c**, soit des rendements variants entre 53 et 61% (contre 83% pour **74c**). Il est à noter que ces résultats ont été obtenus parallèlement aux tests d'optimisation. Les réactions ont été effectuées sans ajout d'acide. Il est donc possible de former un centre quaternaire par réaction de contraction assistée par l'iode hypervalent. Ce centre peut être peu encombré, comme dans le cas de **74f** (ou R_2 est un méthyle) ou plus encombré, avec un gros groupement alkyle comme l'isopropyle (**74h**) ou un groupement phényle (**74**).

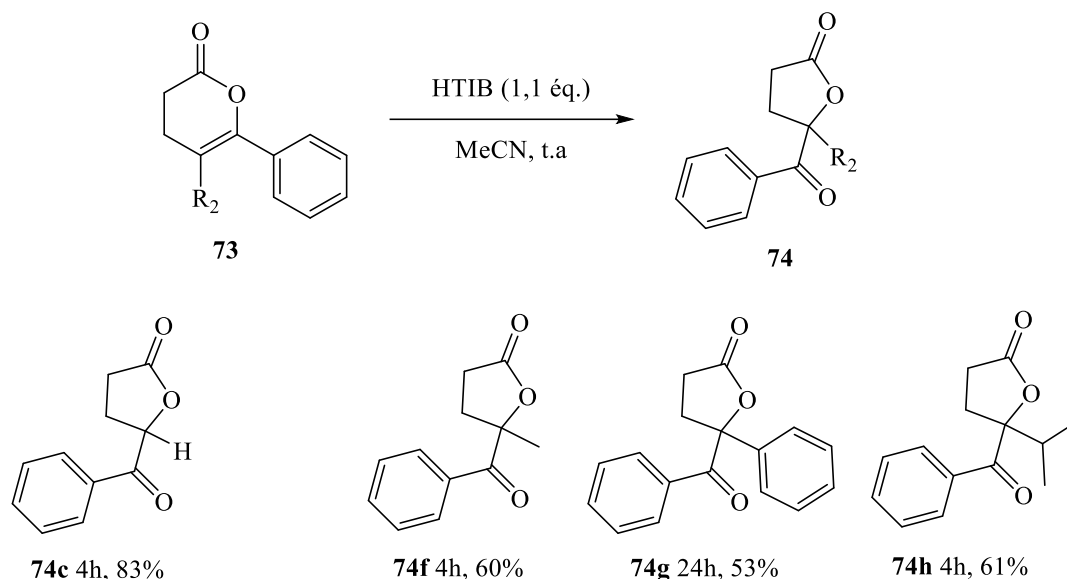
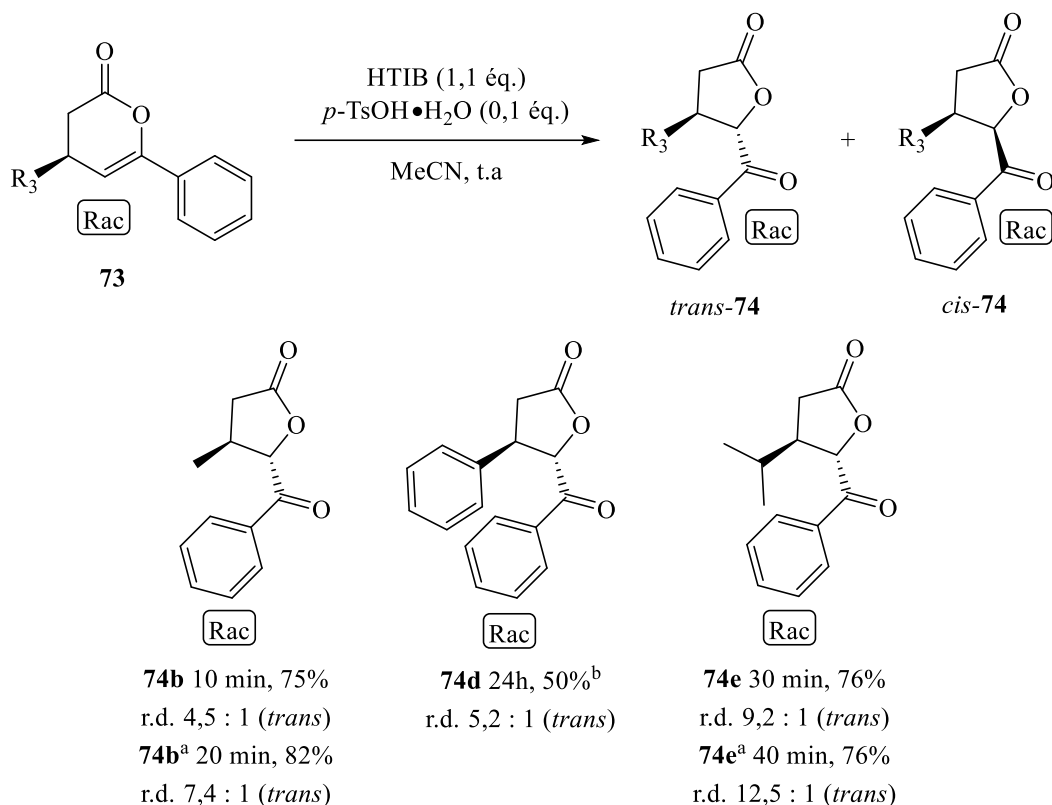


Schéma 3-5

3.5.2. Effet d'un groupement R_3 sur la réaction de contraction

La présence d'un groupement en position 4 de la dihydropyranone apporte une composante stéréochimique à la réaction de contraction. Avec la formation des butyrolactones **74b**, **74d** et **74f** nous avons observé l'effet de divers groupements R_3 sur la contraction (**schéma 3-6**). Comme mentionné dans les sections précédentes, l'ajout d'un groupement R_3 en position 4 de la dihydropyranone permet la formation de deux diastéréoisomères de la butyrolactone, le diastéréoisomère *trans* étant majoritaire. Le ratio diastéréoisomérique est influencé par l'encombrement stérique généré par le groupement R_3 . Un gros groupement comme l'isopropyle favorisera donc davantage la formation du produit *trans* (9,2 : 1) qu'un petit groupement comme le méthyle (4,5 : 1).

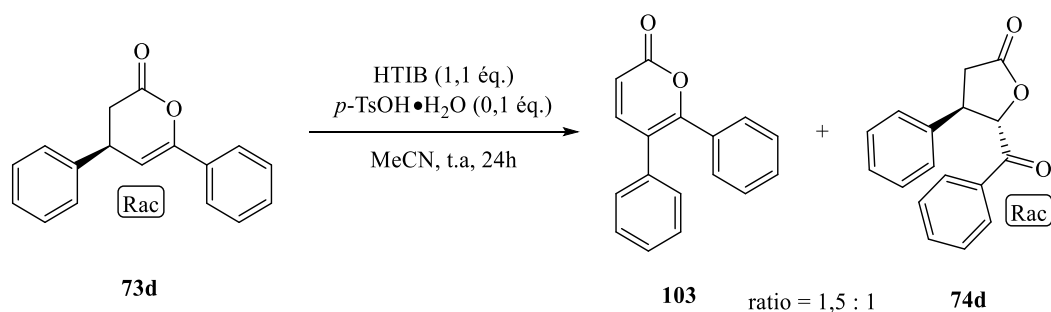
La contraction de **73d** est un cas particulier. Lors de la contraction, un seul diastéréoisomère est formé, la butyrolactone *trans*. Cependant, la butyrolactone n'est pas le seul produit de la réaction (**équation 3.9**). C'est plutôt la pyrone **103** qui est formée majoritairement, selon un ratio de 1,5 : 1 pour **103**.



^a: Réaction dans le CH₂Cl₂

^b: Réactions en compétition

Schéma 3-6



[3.9]

La présence de **103** peut être rationalisée par le mécanisme illustré plus bas (**schéma 3-7**). En partant de l'intermédiaire **B**, le phényle en position **4** commence sa migration vers la position **5**, en éjectant l'iode, pour former l'intermédiaire **E**. Une première élimination vient ensuite terminer le déplacement du phényle (intermédiaire **F**). Finalement, l'arrachement du proton en position **5** permet de reformer l'alcène et de neutraliser la charge sur l'oxygène, formant ainsi la pyrone **103**.

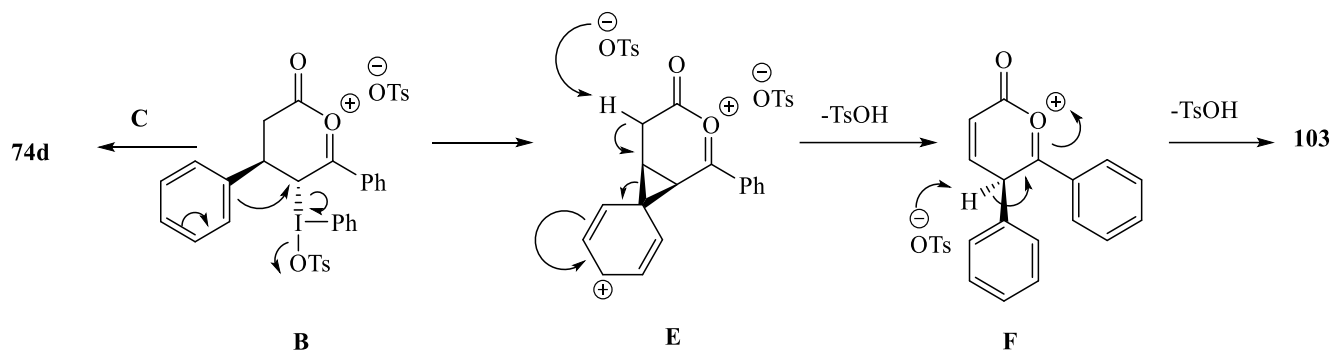
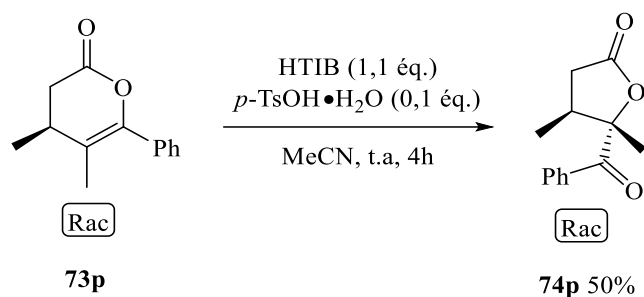


Schéma 3-7

La contraction de la dihydropyranone **73p** a permis de tester l'effet des groupements R_2 et R_3 simultanément (équation 3.10). Lors de la contraction, le centre quaternaire en position 5 a encore une fois été formé avec succès. Ici aussi, un seul diastéréoisomère a été obtenu. Une analyse NOESY a permis de démontrer qu'il s'agissait du produit *trans*.



[3.10]

3.5.3. Effet du groupement R_1 sur la réaction de contraction

Toutes les dihydropyranones formées dans le cadre de ce projet possèdent un groupement en position 6, souvent un phényle. Les dihydropyranones **73i** à **73o**, ainsi que la dihydropyranone **73s**, nous ont permis d'observer l'effet de ce groupement sur la réaction de contraction (schéma 3-8).

Les dihydropyranones **73i** et **73j** possèdent des groupements méthyles en position *ortho* ou *para* de l'aryle. Ces méthyles sont donneurs par induction et donc enrichissent le cycle aromatique. Ce groupement aromatique est conjugué à la liaison double dans le cycle de la dihydropyranone, donc celle-ci a une densité électronique plus élevée et possède donc une charge partielle négative plus importante. Lors de la réaction, l'iodonium est plus fortement attiré par le lien double, ce qui diminue la longueur du lien de coordination. Ainsi, l'iodonium est plus près de la dihydropyranone et l'effet stérique du méthyle en position 4 de la dihydropyranone est plus important. La forme *trans* est donc davantage favorisée. Cela se traduit par de meilleurs ratios diastéréomériques, 5,8 : 1 pour **74i** et 5,5 : 1 pour **74j**. Les temps de

réaction sont semblables à la référence **74b**, mais les rendements sont légèrement plus bas, avec 73% de rendement pour le méthyle en *ortho* et 62% pour le méthyle en *para*.

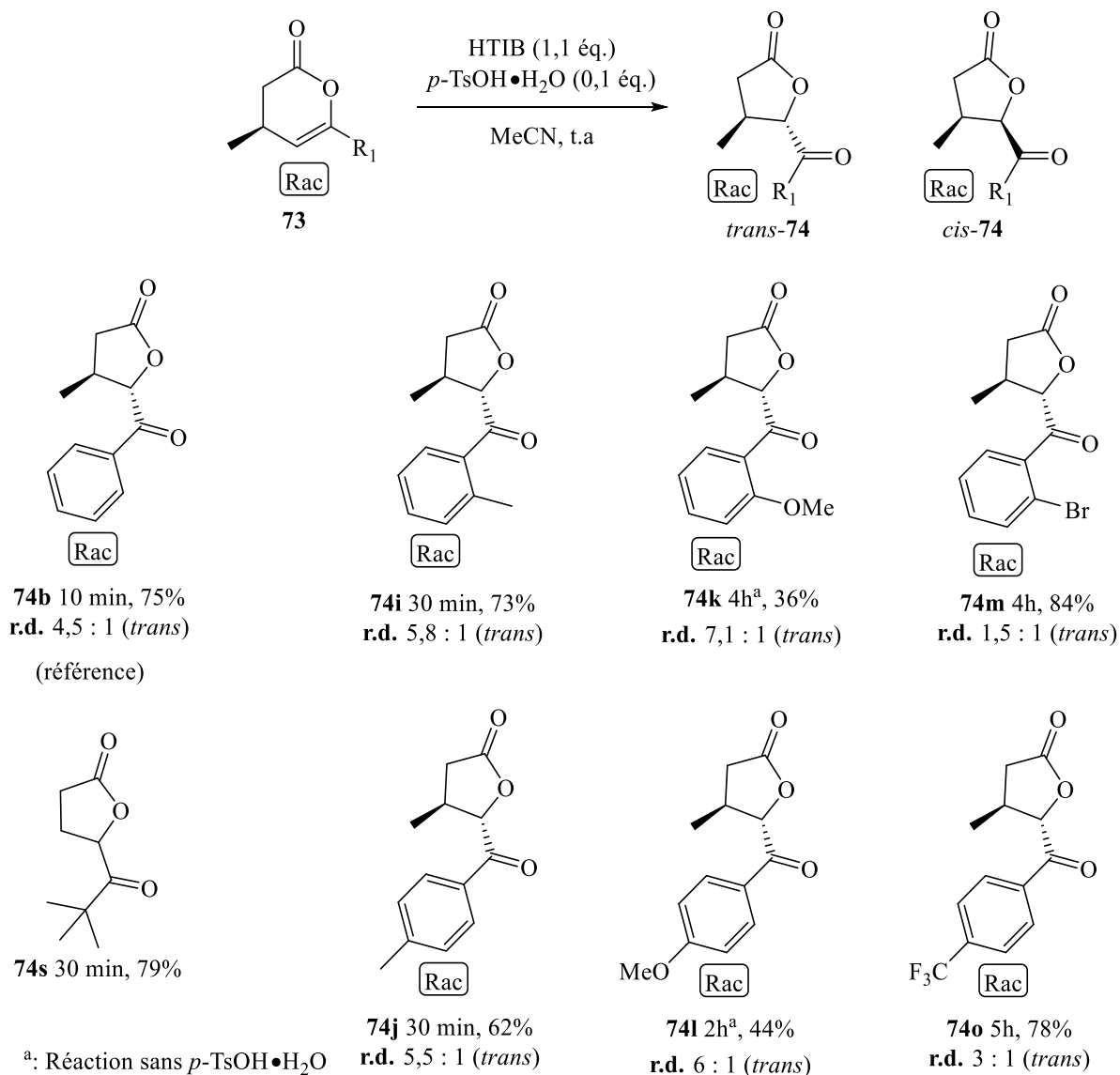


Schéma 3-8

En remplaçant les groupements méthyles sur l'aryle par des groupements méthoxy (dihydropyranones **73k** et **73l**), nous enrichissons davantage l'aromatique et la double liaison conjuguée. Cela a pour effet de favoriser encore plus la forme *trans*, avec des r.d. de 7,1 : 1 lorsque le méthoxy est en *ortho* et 6 : 1 lorsqu'il est en *para*. Cependant, cette bonne sélectivité s'accompagne d'une forte baisse de rendement (36% et 44%). Cette baisse pourrait être due à une dégradation du produit, causée par l'action de l'iode hypervalent, pauvre en électrons, sur l'aromatique riche.

En ajoutant des groupements appauvrissants tels qu'un brome ou un trifluorométhyle sur l'aryle, on obtient l'effet inverse. Cette fois-ci, l'aromatique appauvrit la double conjuguée, ce qui allonge le lien de coordination avec l'iodonium. Ainsi, la sélectivité est moins bonne (1,5 : 1 pour **73m** et 3 : 1 pour **73o**). L'argument de la modulation de la sélectivité en fonction du niveau d'association à l'iodonium semble reposer sur un argument thermodynamique. Or, en posant comme hypothèse que la formation du complexe iodonium-substrat est l'étape limitante, alors ceci pourrait aussi expliquer pourquoi un substrat électroniquement riche réagit plus rapidement (i.e. formation du complexe plus rapide, car plus stable). Une étude computationnelle permettra dans le futur de supporter ou d'infirmer cette hypothèse.

Avec un rendement de 79% après 30 minutes, la contraction de la dihydropyranone **73s** a quant à elle démontré que la réaction pouvait se faire en l'absence d'un groupement aryle en position **6**. Cependant, comme présenté dans le chapitre 2, la dihydropyranone **73t** (qui possède un méthyle en position **4**) n'a pas pu être synthétisée. Nous n'avons donc pas pu observer si un groupement alkyle plutôt qu'aryle allait influencer la stéréosélectivité de la réaction.

3.5.4. Formation d'un centre spiro par contraction

Finalement, nous avons tenté d'obtenir des composés spiro à partir de la contraction des dihydropyranones **73r** et **73u** (schéma 3-9). Malheureusement, les contractions ont échoué. Dans les deux cas, nous avons observé une conversion des produits de départ. La butyrolactone **74u** a été identifiée dans le mélange brut, mais n'a pas pu être isolée lors de la purification. Pour ce qui est de la contraction de **73r**, la butyrolactone **74r** n'a pas été obtenue et la séparation du mélange brut n'a donné aucun produit pur.

3.6. Conclusion

L'iodane λ^3 HTIB nous a permis de former des butyrolactones par contraction de dihydropyranones, généralement dans de bons résultats. Cette méthode est rapide grâce à l'ajout d'une quantité catalytique d'acide *p*-TsOH et permet la formation d'un centre quaternaire, mais pas de centre spiro. De plus, la présence d'un centre chiral en position **4** sur la dihydropyranone de départ dirige la stéréochimie de la réaction en faveur de la butyrolactone *trans*, selon un ratio diastéréomérique de 4,5 : 1 pour une dihydropyranone de base comme **73b**. Plusieurs facteurs peuvent jouer sur le r.d. D'abord, l'utilisation

d'un solvant aprotique, comme le dichlorométhane, favorise la forme *trans*. Ensuite, la grosseur du groupement en position **4** influence la stéréochimie de la réaction par encombrement stérique. Finalement, la densité électronique de l'aryle en position **6** sur la dihydropyranone joue aussi sur le ratio *cis/trans*. En comparant ces résultats avec les conditions classiques trouvés dans la littérature, soit l'utilisation de Br₂/CCl₄ ou de *m*-CPBA/*p*-TsOH•H₂O, il en ressort un avantage clair à utiliser l'iode hypervalent. Celui-ci apporte un bien meilleur contrôle sur la stéréosélectivité, en plus d'accélérer la réaction.

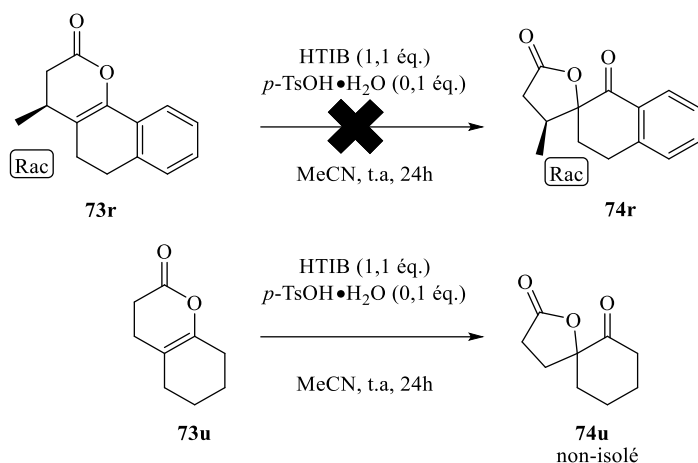


Schéma 3-9

L'étude de divers dérivés du HTIB n'a pas été concluante. Les divers composés d'iode hypervalent n'influençaient pas significativement le ratio diastéréomérique et donc ne présentaient pas d'avantage concret face au produit commercial. Cela dit, la contraction peut se faire en présence de PIDA et d'acide sulfurique ou MsOH, une alternative plus verte que le réactif de Koser.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le projet de maîtrise décrit dans ce mémoire était divisé en deux sections : une première sur la formation d'isobenzofuranones et une deuxième sur la formation de butyrolactones. Les objectifs fixés pour la première partie du projet ont été partiellement atteints. À l'aide du HTIB, un iodane λ^3 , nous avons effectué la contraction de deux isocoumarines et avons obtenu leurs izobenzofuranones correspondant. Cela dit, le rendement de la réaction est demeuré faible, à 30% (**schéma C-1**). Nous avons aussi réussi, en changeant les conditions de réaction, à favoriser la méthyloxylation de l'isocoumarine. Encore une fois, le rendement était bas (36%). Malgré plusieurs tentatives d'optimisation, nous n'avons pas réussi à améliorer ces rendements. Face au manque de progrès et au succès de la contraction de dihydropyranones, nous avons donc abandonné cette avenue du projet.

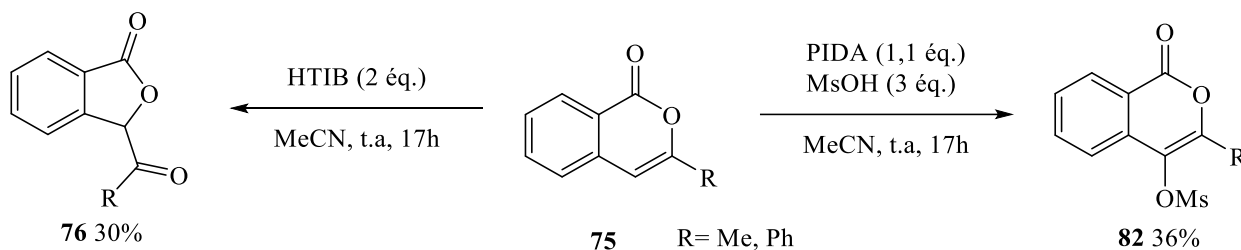


Schéma C-1

Avec le recul, la décision de mettre ce projet de côté était la bonne. Le projet n'avancait plus et prenait du temps qui aurait pu être mieux investi dans le projet des butyrolactones. Cela dit, comme mentionné dans le chapitre 1, il aurait été intéressant de pousser plus loin la réaction de méthyloxylation, moins étudiée que la réaction de contraction. Je crois que du travail d'optimisation pourrait encore être fait pour améliorer le rendement de la réaction.

La deuxième partie du projet, celle sur la formation de butyrolactones, a connu beaucoup plus de succès. Les principaux objectifs du projet ont été atteints. Nous avons tout d'abord trouvé un moyen facile et rapide de synthétiser les dihydropyranones voulues, en 3 étapes et une purification. Nous avons ensuite réussi la contraction d'une série de dihydropyranones en leurs butyrolactones correspondantes, à l'aide des réactifs à base d'iode hypervalent. Ce faisant, nous avons démontré que la réaction permet la formation de centres quaternaires et que la stéréosélectivité de la réaction peut être influencée par des

centres stéréogéniques sur le composé de départ. Les butyrolactones ont été obtenues dans de bons rendements (**schéma C-2**).

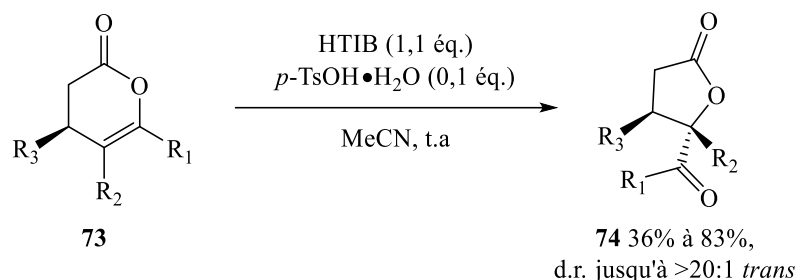
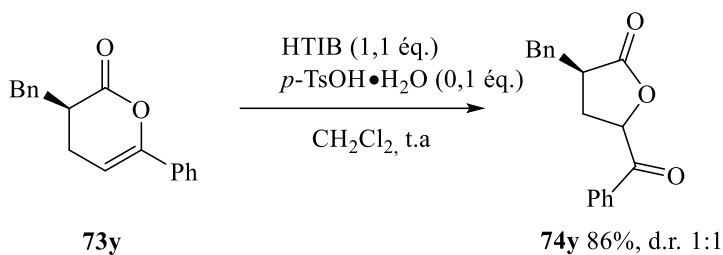


Schéma C-2

Futur du projet

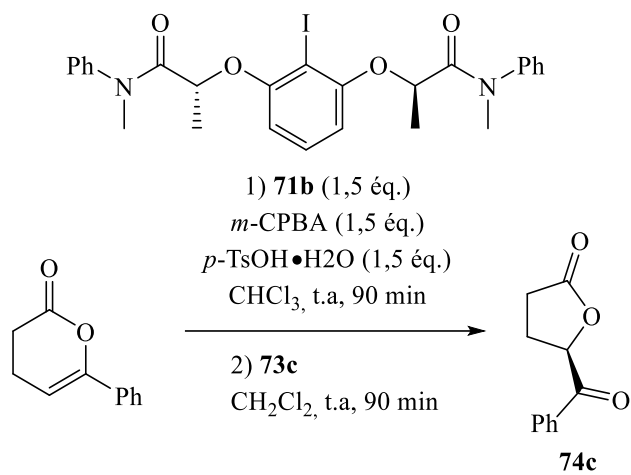
Il reste beaucoup de travail à faire sur la formation des butyrolactones. Dernièrement, notre groupe s'est penché sur l'effet que l'ajout d'un groupement R_4 aurait sur la sélectivité de formation du nouveau centre stéréogénique. Les résultats préliminaires semblent démontrer que ce groupement se situe trop loin du nouveau centre stéréogénique formé et donc ne permet pas d'obtenir une bonne stéréosélectivité (**équation C.1**).



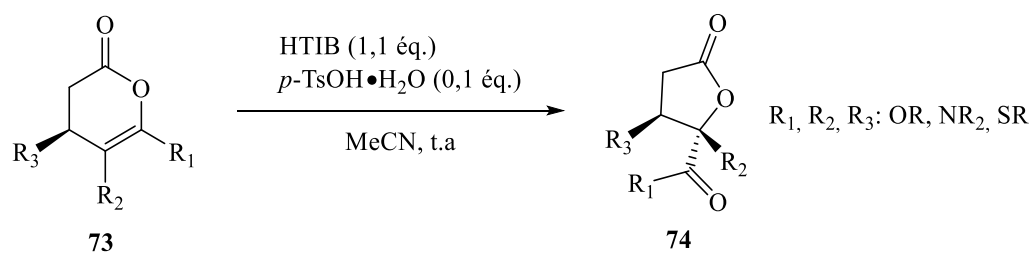
[C.1]

Un premier test de contraction énantiosélective a aussi été tenté, avec les conditions de réactions utilisées par Benoît Basdevant dans sa recherche sur les acétates d'énols. La butyrolactone a été obtenue dans un bon rendement, mais avec un excès énantiomérique moyen (**équation C.2**).

Les composés testés dans ce mémoire constituent un bon point de départ, mais la méthode de formation des dihydropyranones limite présentement la nature des groupements R . Il serait donc intéressant de rechercher de nouveaux chemins de synthèse, qui permettraient d'introduire des hétéroatomes aux différentes positions des groupements R (**équation C.3**).



[C.2]



[C.3]

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Hoffmann, H. M. R. ; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, 24, 94.
- ² Kang, M. ; Park J. ; Pedersen S. F. *Synlett* **1997**, 41.
- ³ Yu, W.-Y. ; Bensimon, C. ; Alper, H. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 417.
- ⁴ Gagnier, S. V. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1525.
- ⁵ Sohn, S. S. ; Rosen, E. L. ; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14370.
- ⁶ Alonso, E. ; Ramón, D. J. ; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2641.
- ⁷ Liu, J. ; Miotto, R. J. ; Segard, J. ; Erb, A. M. ; Aponick, A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3034.
- ⁸ Gerbino, D. C. ; Augner, D. ; Slavov, N. ; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2338.
- ⁹ Fei, X.-D. ; Ge, Z.-Y. ; Tang, T. ; Zhu, Y.-M. ; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10321.
- ¹⁰ Mahendar, L. ; Satyanarayana, G. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7685.
- ¹¹ Rao, W.-H. ; Jiang, L.-L. ; Zhao, J.-X. ; Jiang, X. ; Zou, G.-D. ; Zhou, Y.-Q. ; Tang, L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6198.
- ¹² Rumble, J.R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics* ; 100th Edition, CRC, **2019**.
- ¹³ Schweizer, U. ; Steegborn, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 12856.
- ¹⁴ Lewis, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 762.
- ¹⁵ Jensen, W. B. *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1751.
- ¹⁶ Lewis, G. N. *Valence and the Structure of Atoms and Molecules* ; The Chemical Catalog Co: New York, NY, **1923** ; Chapter 8.
- ¹⁷ Langmuir, I. *Science* **1921**, 54, 59.
- ¹⁸ Sugden, S. *The Parachor and Valency*; Knopf: New York, NY, **1930**; Chapter 6.
- ¹⁹ (1) Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1327. (2) Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, 19, 446.
- ²⁰ Magnusson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7940.
- ²¹ Perkins, C. W. ; Martin, J. C. ; Arduengo, A. J. ; Lau, W. ; Alegria, A. ; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7753.
- ²² McMurry, J. *Organic chemistry* (8th ed.). Singapore: Brooks/Cole Cengage Learning, **2011**, pp. 285–286.
- ²³ Dess, D. B. ; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155.
- ²⁴ Luiz F. ; Silva, J. ; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1722.
- ²⁵ Merritt, E. A. ; Olofsson, B. *Synthesis* **2011**, 2011, 517.

-
- ²⁶ Koser, G. F. ; Releniyi, A. G. ; Kalos, A. N. ; Rebrovic, L. ; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2487.
- ²⁷ Moriarty, R. M. ; Penmasta, R. ; Awasthi, A. K. ; Epa, W. R. ; Prakash, I. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1101.
- ²⁸ Mizar, P. ; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5993.
- ²⁹ Basdevant, B. ; Guilbault, A.-A. ; Beaulieu, S. ; Lauriers, A. J.-D. ; Legault, C. Y. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 781.
- ³⁰ Basdevant, B. ; Legault, C. Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6897.
- ³¹ Jobin-Des Lauriers, A. ; Legault, C. Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 108.
- ³² Merritt, E. A. ; Carneiro, V. M. T. ; Silva, L. F. ; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7416.
- ³³ Yamamoto, Y. ; Togo, H. *Synlett* **2006**, 798.
- ³⁴ Farooq, U. ; Schafer, S. ; Shah, A. A. ; Freudendahl, D.M. ; Wirth, T. *Synthesis* **2010**, 1023.
- ³⁵ Brenet, S. ; Berthiol, F. ; Einhorn J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 8094.
- ³⁶ Guilbault, A.-A. ; Basdevant, B. ; Wanie, V. ; Legault, C.Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11283.
- ³⁷ Yu, J. ; Cui, J. ; Hou, X. S. ; Liu, S.-S. ; Gao, W.-G. ; Jiang, S. ; Tian, J. ; Zhang, C. *Tetrahedron : Asymmetry* **2011**, *22*, 2039.
- ³⁸ Levitre, G. ; Dumoulin, A. ; Retailleau, P. ; Panossian, A. ; Leroux, F. R. ; Masson, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11877.
- ³⁹ Beaulieu, S. ; Legault, C. Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11206.
- ⁴⁰ Norrby, P.-O. ; Petersen, T. B. ; Bielawski, M. ; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8251.
- ⁴¹ Ochiai, M. ; Sueda, T. ; Miyamoto, K. ; Kiprof, P. ; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8203.
- ⁴² Basdevant, B. ; Legault, C. Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4918.
- ⁴³ Mandal, A. K. ; Jawalkar, D. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2364.
- ⁴⁴ Tada, N. ; Cui, L. ; Ishigami, T. ; Ban, K. ; Miura, T. ; Uno, B. ; Itoh, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3007.
- ⁴⁵ Chen, S. ; Hao, L. ; Zhang, Y. ; Tiwari, B. ; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5822.
- ⁴⁶ a) Peijnenburg, W. J. ; Hart, M. J. ; Den Hollander, H. A. ; van de Meent, D. ; Verboom, H. H. ; Wolfe, N. L. *Environ. Toxicol. Chem.* **1992**, *11*, 289. b)
- ⁴⁷ Cai, S. ; Wang, F. ; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2331.
- ⁴⁸ Hurtley, W. R. H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870.
- ⁴⁹ Pan, X. ; Liu, Z. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4602.

-
- ⁵⁰ Tokoroyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 2009.
- ⁵¹ Narasaka, K. ; Soai, K. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 3, 1223.
- ⁵² Stork, Gilbert. ; Brizzolara, A. ; Landesman, H. ; Szmuszkowicz, J. ; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207.
- ⁵³ Laganis, E. D. ; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5831.
- ⁵⁴ Jobin-Des Lauriers, A. ; Legault, C.Y., Travaux non publiés.
- ⁵⁵ Starodubtseva, E. V. ; Turova, O. V. ; Antipova, O. M. ; Vinogradov, M. G. ; Sagirova, Zh. R. ; Malyshev, O. R. ; Struchkova, M. I. *Russ Chem Bull* **2010**, 59, 1463.
- ⁵⁶ Hauser, F. M. ; Baghdanov, V. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4676.
- ⁵⁷ Robl, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3421.
- ⁵⁸ Dagenais, R. ; Jobin-Des Lauriers, A. ; Legault, C. Y. *Synthesis* **2017**, 2928.
- ⁵⁹ Grenet, E. ; Waser, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1473.
- ⁶⁰ Guilbault, A.-A. ; Legault, C. Y. *ACS Catal.* **2012**, 2, 219.

ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

General remarks

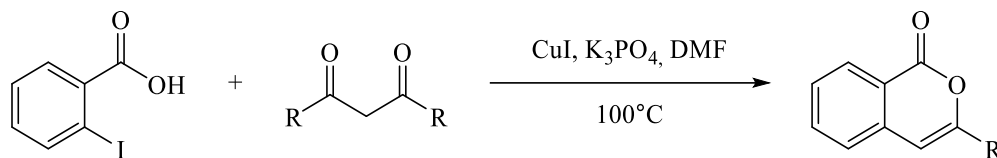
All non-aqueous reactions involving air or moisture sensitive compounds were run under an inert atmosphere (nitrogen or argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques.¹ All glassware was stored in the oven and/or was flame dried under vacuum prior to use. Anhydrous solvents were obtained either by distillation over potassium/benzophenone (THF, ether), over calcium hydride CH_2Cl_2 . Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F254). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance, aqueous cerium molybdate, ethanolic phosphomolybdic acid, iodine, or aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica (EM Science or Silicycle) of the indicated solvent system according to standard technique.² Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR and are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). Nuclear magnetic resonance spectra (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HMQC) were recorded on a Bruker Avance III HD 300. Chemical shifts for ^1H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, sext = sextuplet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, integration. Chemical shifts for ^{13}C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard. Chemical shifts for ^{19}F NMR spectra are recorded in parts per million from trichlorofluoromethane with trifluorotoluene ($\delta = -63.72$ ppm) as an internal standard. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, NOESY, HMQC and DEPT experiments. High resolution mass spectra were performed at Université de Sherbrooke. Chemical purity was determined by analysis of ^1H , ^{13}C , and ^{19}F (if applicable) NMR spectra.

¹ Shiver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition; Wiley: New York, 1986.

² Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923

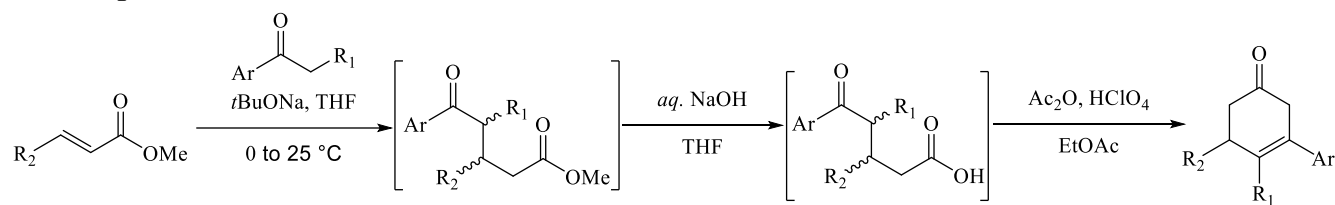
Experimental Procedures

General procedure A



Experimental procedure of Xi & *al* was followed.³ 2-iodobenzoic acid (4 mmol) was added with CuI (0.4 mmol, 0.1 equiv.) and crushed K₃PO₄ (8 mmol, 2 equiv.) in a sealed tube with DMF (20 mL, 0.2 M with respect to the acid). The 1,3-diketone (1.0 equiv.) was then added and the mixture was stirred at 100°C for 36h before being cooled to room temperature. H₂O (40 mL) was then added, and the mixture was extracted with EtOAc (3 X 20 mL) and dried by anhydrous Na₂SO₄. Evaporation of the solvent, followed by purification on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 80 : 20), provided the pure product.

General procedure B



To a 0°C stirred solution of sodium *tert*-butoxide (1.1 equiv.) in anhydrous THF (25 mL, 0.2 M with respect to the ketone) the corresponding ketone (5 mmol) and the unsaturated ester (1.1 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred for 2 hours at 0°C. The reaction mixture was diluted with Et₂O (25 mL) and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude keto-ester was used directly in the next step.

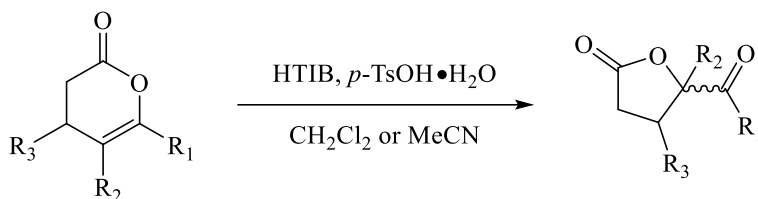
The crude keto-ester (5 mmol) was dissolved in THF/1N NaOH (1:3, 20 mL, 0.25M) and the resulting mixture was stirred vigorously for 2 hours at which point EtOAc (20 mL) was added and the layers were quickly separated. The aqueous layer was acidified to pH=1 with 3N HCl (*ca.* 10 mL) and the keto-acid was then extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude keto-acid used directly in the next step.

The crude keto-acid (5 mmol) was dissolved in EtOAc (5 mL, 0.2 M) and Ac₂O (1.9 mL, 20 mmol, 4.0 equiv.) and HClO₄ (70% in water, 20 μ L, 0.04 mmol, 0.04 equiv.) were added. After stirring for 30 minutes, the reaction mixture was poured in vigorously stirred saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and

³ Cai, S.; Wang, F.; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2331.

stirring was continued for 30 minutes. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL) and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product 3,4-dihydropyran-2-one. Purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded the pure product.

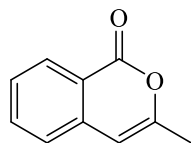
General procedure C: HTIB mediated oxidative contraction of 3,4-dihydropyran-2-ones



To a stirred mixture of the corresponding 3,4-dihydropyran-2-one (0.5 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ or MeCN (2.5 mL, 0.2 M) was added *p*-TsOH·H₂O (0.2M in MeCN, 0.25 mL, 10 mol%) and HTIB (0.55 mmol, 1.1 equiv.) in one portion. The resulting mixture was stirred vigorously until TLC analysis showed complete consumption of starting material. At that point, the reaction mixture was diluted with Et₂O (5 mL) and poured in vigorously stirred saturated aqueous NaHCO₃. After stirring 15 minutes, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Diastereoselectivity was determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. Purification by flash column chromatography (Hexanes/EtOAc, 90:10 to 50:50) afforded the pure γ-butyrolactone.

Characterization Data of chapter 1

3-methyl-1H-isochromen-1-one (75a)

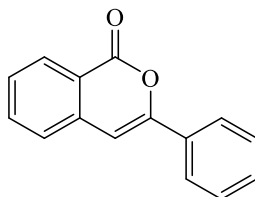


Following **General procedure A**, compound **75a** was obtained (407 mg, 2,5 mmol) as a white powder in 63% yield using a literature procedure.³ The characterization data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 154.6, 137.7, 134.8, 129.5, 127.6, 124.9, 120.0, 103.6, 19.7 ppm.

3-phenyl-1H-isochromen-1-one (75b)

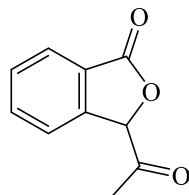


Following **General procedure A**, compound **75b** was obtained (493 mg, 2,2 mmol) as a white powder in 55% yield using a literature procedure.⁴ The characterization data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.84 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 153.4, 137.4, 134.8, 131.8, 129.9, 129.5, 128.8, 128.1, 126.0, 125.1, 120.4, 101.8 ppm.

3-acetylisobenzofuran-1(3H)-one (**76a**)



To a stirred mixture of 3-methyl-1H-isochromen-1-one (**76a**) (50 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.) in MeCN (1.6 mL, 0.2 M) was added HTIB (247 mg, 0.6 mmol, 2 equiv.) in one portion. The resulting mixture was stirred vigorously until TLC analysis showed complete consumption of starting material. At that point, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL). After stirring 15 minutes, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Purification by flash column chromatography (Hexanes/EtOAc, 80:20) afforded the pure compound **76a** (16.6 mg, 0.1 mmol) as a yellow oil in 30% yield.

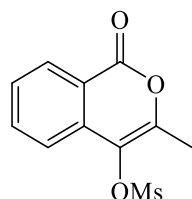
IR (neat) ν_{max} 2961, 2851, 1768, 1467, 1442, 1209, 1050, 973.1 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H) 7.43 (s, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.6, 168.0, 144.4, 134.9, 131.4, 126.6, 126.0, 123.7, 92.8, 21.0 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₁₀H₈O₃K⁺ [M+K]⁺: 215.0105, found 215.0316.

3-methyl-1-oxo-1H-isochromen-4-yl methanesulfonate (**82a**)



To a stirred mixture of 3-methyl-1H-isochromen-1-one (**82a**) (50 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.) in MeCN (1.6 mL, 0.2 M) was added PIDA (101 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.) and MsOH (90 mg, 0.9 mmol, 3 equiv.) in one portion. The resulting mixture was stirred vigorously until TLC analysis showed complete consumption of starting material. At that point, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL). The layers were then separated, and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Purification by flash column chromatography (Hexanes/EtOAc, 80:20) afforded the pure compound **82a** (17.9 mg, 0.1 mmol) as a yellow oil in 36% yield.

IR (neat) ν_{max} 2930, 1770, 1742, 1370, 1185, 1145, 1058, 970.4 cm⁻¹.

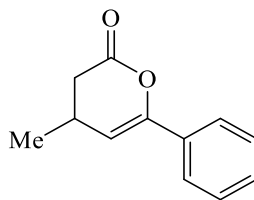
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, J = 8.67 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.78, 7.34, 1.29 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H) 7.55 (t, J = 7.10 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.7, 150.4, 135.3, 133.9, 130.2, 128.8, 128.4, 121.2, 129.9, 39.2, 16.3 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₁₁H₁₀O₅SN⁺ [M+Na]⁺: 277.0141, found 277.0157.

Characterization Data of chapter 2

4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73b)



Following **General procedure B**, compound **73b** (2.01 g, 41% yield over three steps) was obtained as a light-yellow oil from acetophenone (3.0 mL, 26 mmol) and methyl crotonate (3.0 mL, 28.3 mmol).

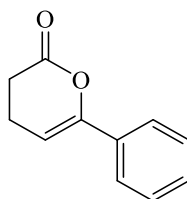
IR (neat) ν_{\max} 2967, 1764, 1494, 1447, 1138, 1041, 1025 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 5.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 149.7, 132.5, 129.0, 128.6, 124.6, 106.8, 36.6, 26.2, 20.4 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 211.0730, found 211.0726 (-1.9 ppm).

6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73c)



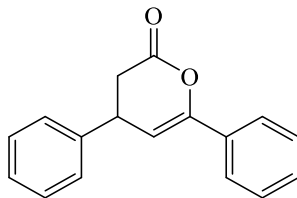
5-oxo-5-phenylpentanoic acid (4.81 g, 25 mmol) was dissolved in EtOAc (25 mL, 0.2 M) and Ac_2O (9.5 mL, 100 mmol, 4.0 equiv.) and HClO_4 (70% in water, 100 μL , 0.1 mmol, 0.04 equiv.) were added. After stirring for 30 minutes, the reaction mixture was poured in vigorously stirred saturated aqueous NaHCO_3 (60 mL) and stirring was continued for 30 minutes. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x40 mL) and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product 3,4-dihydropyran-2-one. Purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded compound **73c** (3.92 g, 90% yield) as a light yellow solid. The characterization data are consistent with those reported in the literature.⁴

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.58 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 5.83 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 151.1, 132.6, 129.0, 128.6, 124.5, 100.3, 28.5, 19.4 ppm.

⁴ Li, G.-Q.; Dai, L.-X.; You, S.-L.. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1623.

4,6-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73d)



Following **General procedure B**, compound **73d** (2.01 g, 47% yield over three steps) was obtained as an orange solid from acetophenone (2.0 mL, 17.1 mmol) and methyl cinnamate (3.08 g, 18.8 mmol).

Melting Point: 79-80 °C.

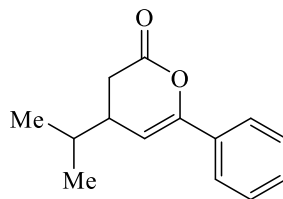
IR (neat) ν_{max} 3060, 1765, 1705, 1684, 1494, 1449, 1144, 1075, 1040, 1021 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72-7.64 (m, 2H), 7.44-7.27 (m, 8H), 5.97 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.04 (dd, $J = 15.9, 6.7$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 15.9, 8.6$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 150.9, 141.6, 132.3, 129.4, 129.3, 128.7, 127.7, 127.1, 124.8, 104.4, 37.5, 37.0 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 273.0891, found 273.0882 (-3.30 ppm).

4-isopropyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73e)



Following **General procedure B**, compound **73e** (398 mg, 16% yield over three steps) was obtained as a red oil from acetophenone (1.3 mL, 11.5 mmol) and methyl (*E*)-4-methylpent-2-enoate (1.8 mL, 12.6 mmol).

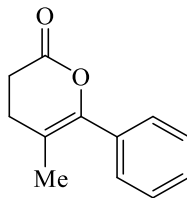
IR (neat) ν_{max} 2960, 2872, 1767, 1662, 1495, 1448, 1154, 1069, 1019 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 5.77 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 0.98 (dd, $J = 6.8, 1.0$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.2, 150.4, 132.6, 129.0, 128.6, 124.6, 103.7, 37.6, 32.0, 19.4 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 239.1048, found 239.1044 (-1.67 ppm).

5-methyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73f)



Following **General procedure b**, compound **73f** (275 mg, 34% yield over three steps) was obtained as a white solid from propiophenone (0.57 mL, 4.3 mmol) and methyl acrylate (0.43 mL, 4.7 mmol).

Melting point : 53-56 °C.

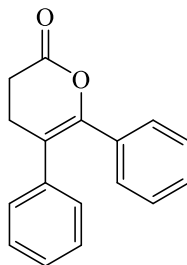
IR (neat) ν_{max} 2996, 1744, 1170, 1153, 1095 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.31 (m, 5H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.88 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.1, 146.0, 133.4, 128.7, 128.6, 128.2, 111.1, 28.7, 26.4, 18.3 ppm.

HRMS (ASAP): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 188.0832, found 188.0834 (+1.06 ppm).

5,6-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73g)



Following **General procedure B**, compound **73g** (365 mg, 34% yield over three steps) was obtained as a white solid from 2-phenylacetophenone (0.84 g, 4.3 mmol) and methyl acrylate (0.43 mL, 4.7 mmol).

Melting point: 80-83 °C.

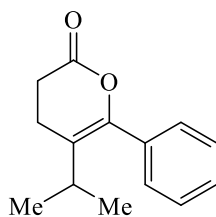
IR (neat) ν_{max} 3057, 1765, 1445, 1175, 1115, 1072 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.12 (m, 10H), 2.83 (s, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 147.4, 138.6, 133.2, 129.1, 128.7, 127.9, 127.4, 116.5, 29.0, 27.2 ppm.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.0886, found 273.0894 (+2.20 ppm).

5-isopropyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73h)



Following **General procedure B**, compound **73h** (850 mg, 32% yield over three steps) was obtained as a yellow oil from isovalerophenone (2.05 mL, 12.3 mmol) and methyl acrylate (1.17 mL, 13.5 mmol).

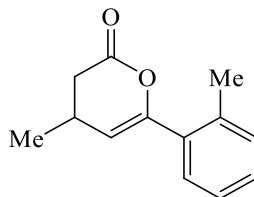
IR (neat) ν_{max} 2962, 1761, 1142, 1065 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.35 (m, 5H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.2, 145.5, 133.4, 128.8, 128.7, 128.2, 121.1, 29.0, 28.7, 21.0, 18.6 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.1223, found 217.1234 (+5.07 ppm).

4-methyl-6-(*o*-tolyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**73i**)



Following **General procedure B**, compound **73i** (742 mg, 24% yield over three steps) was obtained as a colorless oil from *o*-methylacetophenone (2.05 g, 15.3 mmol) and methyl crotonate (3.1 mL, 16.8 mmol).

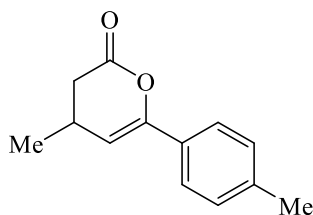
IR (neat) ν_{max} 2961, 1766, 1675 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.31 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 5.32 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.8, 151.2, 136.5, 133.3, 130.6, 129.2, 129.1, 125.7, 110.8, 36.6, 26.3, 20.4, 20.4 ppm

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 225.0891, found 225.0888 (-1.3 ppm).

4-methyl-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**73j**)



Following **General procedure B**, compound **73j** (495 mg, 16% yield over three steps) was obtained as a brown solid from 4'-methylacetophenone (2.05g, 15.3 mmol) and methyl crotonate (1.8 mL, 16.8 mmol).

Melting point: 59-62 °C.

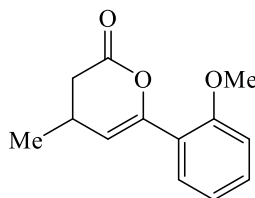
IR (neat) ν_{max} 2963, 1769, 1161, 1041 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 149.8, 139.0, 129.7, 129.3, 124.5, 105.9, 36.7, 26.2, 21.4, 20.5 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 225.0891, found 225.0888 (-1.33 ppm).

6-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73k)



Following **General procedure B**, compound **73k** (328 mg, 32% yield over three steps) was obtained as a brown oil from 2'-methoxyacetophenone (1.1 g, 4.7 mmol) and methyl crotonate (0.95 mL, 5.2 mmol).

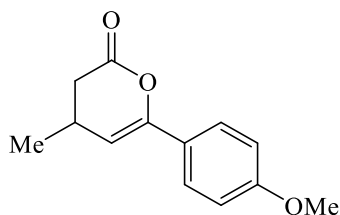
IR (neat) ν_{max} 2963, 1764, 1493, 1162, 1026 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.61-7.56 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.2, 157.0, 146.4, 129.8, 128.1, 121.3, 120.5, 112.2, 111.2, 55.6, 36.6, 26.4, 20.3 ppm.

HRMS (APCI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$: 219.1016, found 219.1023 (+2.28 ppm).

6-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73l)



Following **General procedure B**, compound **73l** (822 mg, 26% yield over three steps) was obtained as a yellow oil from 4'-methoxyacetophenone (2.18 g, 14.5 mmol) and methyl crotonate (1.7 g, 16.0 mmol).

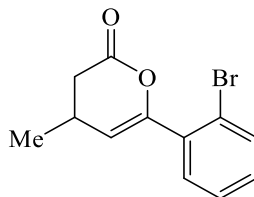
IR (neat) ν_{max} 2967, 1766, 1601, 1512, 1166, 1028 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.0, 160.3, 149.6, 126.1, 125.2, 114.0, 105.0, 55.5, 36.7, 26.3, 20.6 ppm.

HRMS (ASAP): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 218.0943, found 218.0943 (0 ppm).

6-(2-bromophenyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73m)



Following **General procedure B**, compound **73m** (0.95 g, 21% yield over three steps) was obtained as a beige solid from 2'-bromoacetophenone (2.21 g, 11.1 mmol) and methyl crotonate (2.2 mL, 12.2 mmol).

Melting point: 55-58 $^{\circ}\text{C}$.

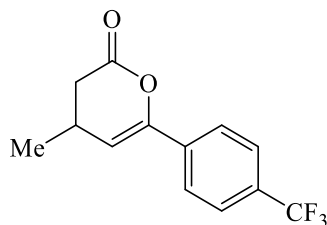
IR (neat) ν_{max} 2967, 1764, 685 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.59 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 149.5, 134.5, 133.3, 130.8, 130.5, 127.4, 122.5, 112.4, 36.4, 26.3, 20.1 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 288.9835; found 288.9838 (+1.04 ppm).

4-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73o)



Following **General procedure A**, compound **73o** (1.08 g, 40% yield over three steps) was obtained as a white powder from 4'-trifluoromethylacetophenone (2.0 g, 10.6 mmol) and methyl crotonate (2.1 mL, 11.7 mmol).

Melting Point: 65-68°C.

IR (neat) ν_{max} 2969, 1767, 1617, 1324, 1113, 1068, 1014, 848 cm^{-1}

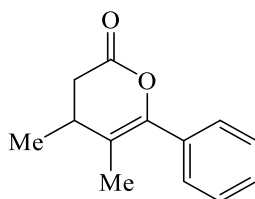
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 148.7, 135.8 (q, J = 1.3 Hz), 130.9 (q, J = 32.6 Hz), 125.6 (q, J = 3.8 Hz), 124.9, 124.1 (q, J = 272.0 Hz), 109.0, 36.4, 26.4, 20.3 ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -62.7 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 279.0609, found 279.0603 (-2.16 ppm).

4,5-dimethyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73p)



Following **General procedure B**, compound **73p** (757 mg, 25% yield over three steps) was obtained as a white solid from propiophenone (2.0 mL, 15 mmol) and methyl crotonate (1.75 mL, 16.5 mmol).

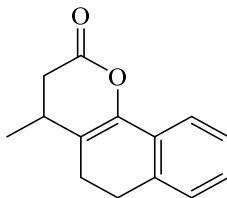
IR (neat) ν_{max} 2966, 1762, 1162, 1044 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.32 (m, 5H), 2.83-2.75 (m, 1H) 2.57-2.47 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 145.0, 133.4, 128.8, 128.6, 128.1, 116.0, 36.3, 32.1, 18.0, 16.7 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 225.0891, found 225.0894 (+1.33 ppm)

4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[h]chromen-2-one (73r)



Following **General procedure B**, compound **73r** (757 mg, 25% yield over three steps) was obtained as a brown oil from 3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (2.0 mL, 15 mmol) and methyl crotonate (1.75 mL, 16.5 mmol).

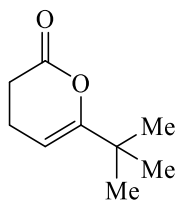
IR (neat) ν_{max} 2936, 1756, 1087 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (dd, J = 6.6, 2.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.09 (m, 3H), 2.88 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.55 – 2.36 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.8, 144.1, 135.2, 129.0, 128.0, 127.5, 126.7, 120.9, 111.5, 29.0, 27.7, 26.6, 24.5 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 237.0886, found 237.0884

6-(*tert*-butyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**73s**)



To a stirred mixture of methyl acrylate (1.1 mL, 12.1 mmol, 1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (28 mL, 0.4 M) was added TiCl₄ (2.9 mL, 16.5 mmol, 1.5 equiv.) dropwise at -78°C followed by addition of 1-(*tert*-butylvinyl)oxy)trimethylsilane (2.4 mL, 11 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred 30 minutes at -78°C before saturated aqueous NaHCO₃ (60 mL) was added. The cold bath was removed, and the biphasic mixture was stirred vigorously for 45 minutes. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was used directly in the next step.

The crude keto-ester (11 mmol) was dissolved in THF/1N NaOH (1:3, 44 mL, 0.25 M) and the mixture was stirred vigorously for 2 hours. EtOAc (20 mL) was added to the reaction mixture and the organic layer was discarded. The aqueous layer was acidified to pH=1 with 3N HCl (*ca.* 25 mL). The acidic aqueous layer was then extracted with EtOAc (3x30 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and condensed under reduced pressure to afford the crude keto-acid used directly in the next step. The crude keto-acid (11 mmol) was dissolved in EtOAc (55 mL, 0.2 M) and acetic anhydride (4.2 mL, 44 mmol, 4 equiv.) was added followed by HClO₄ (11.7 M in water, 0.1 mL, 0.04 mmol, 0.04 equiv.). The resulting mixture was stirred 30 minutes and then slowly poured in vigorously stirred saturated aqueous NaHCO₃. After 30 minutes, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (25 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Purification by flash column chromatography (Hexanes/EtOAc, 90:10) afforded dihydropyran-2*H*-one **73s** (0.66 g, 39% yield over three steps) as a light-yellow oil.

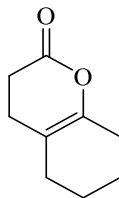
IR (neat) ν_{max} 2966, 1759, 1078 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.06 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (td, J = 7.8, 4.5 Hz, 2H), 1.12 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.8, 161.3, 96.4, 34.7, 28.6, 27.7, 18.7 ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₉H₁₄O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 177.0886, found 177.0889 (+1.7 ppm)

3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-chromen-2-one (73u)



1-(cyclohex-1-en-1-yl)pyrrolidine (1.56 g, 10 mmol) was dissolved in dry dioxane (10 mL). Methyl acrylate (1.33 g, 16 mmol, 1.5 equiv.) was then added and the mixture was stirred for 3h at 100°C. H₂O (20 mL) was then added and the mixture was further stirred for 1h at 100°C. The mixture was extracted with Et₂O (3 X 10mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude methyl 3-(2-oxocyclohexyl)propanoate used in the next step.

The crude keto-ester (9 mmol) was dissolved in THF/1N NaOH (1:3, 40 mL, 0.25M) and the resulting mixture was stirred vigorously for 2 hours at which point EtOAc (40 mL) was added and the layers were quickly separated. The aqueous layer was acidified to pH=1 with 3N HCl (*ca.* 10 mL) and the keto-acid was then extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude keto-acid used directly in the next step.

The crude keto-acid (7.5 mmol) was dissolved in EtOAc (30 mL, 0.25 M) and Ac₂O (2.8 mL, 30 mmol, 4.0 equiv.) and HClO₄ (70% in water, 30 μ L, 0.3 mmol, 0.04 equiv.) were added. After stirring for 30 minutes, the reaction mixture was poured in vigorously stirred saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL) and stirring was continued for 30 minutes. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL) and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product 3,4-dihydropyran-2-one. Purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded the pure **2x** (1.14 g, 53% yield) as a light yellow solid. The characterization data are consistent with those reported in the literature.⁵

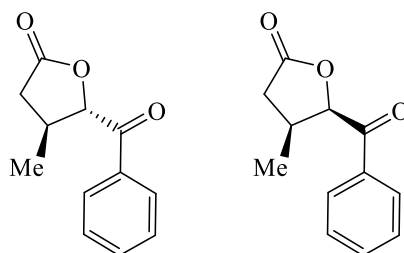
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃): δ 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23-2.11 (m, 4H), 2.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.75-1.58 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 169.5, 146.4, 109.7, 29.3, 27.8, 26.3, 24.3, 22.6, 22.6 ppm.

⁵ Mandal, A. K.; Jawalkar, D. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2364.

Characterization Data of chapter 3

5-benzoyl-4-methyldihydrofuran-2(3H)-one (74b)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in CH_2Cl_2 to provide compounds **trans-74b** and **cis-74b** (7.4:1 *d.r.*, 84 mg, 82% combined yield) as yellow crystals. Relative stereochemistry of **trans-74b** was unambiguously assigned by X-Ray crystallography.

Data for **trans-74b**

Melting point : 88-91°C.

IR (neat) ν_{max} 2970, 2935, 1770, 1694, 1594, 1579, 1448, 1168, 1104, 1052, 1002.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 194.3, 175.9, 134.4, 134.0, 129.1, 128.8, 84.6, 35.0, 33.2, 19.5 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 227.0684, found 227.0685 (+0.4 ppm).

Data for **cis-74b**

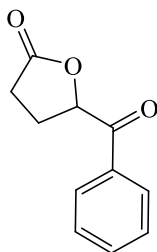
Melting point : 64-67°C.

IR (neat) ν_{max} 2974, 2931, 1778, 1685, 1596, 1579, 1449, 1156, 1096, 1055, 979 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.07 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 17.2, 8.3 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 17.2, 8.2 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 7.05 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 194.7, 175.9, 135.4, 134.5, 129.3, 128.4, 80.9, 35.4, 34.4, 15.4 ppm.

5-benzoyldihydrofuran-2(3H)-one (74c)

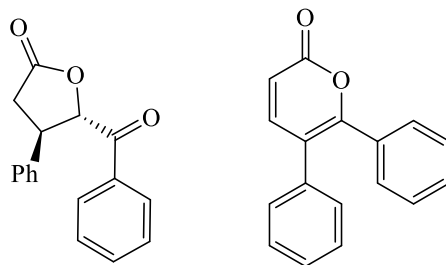


Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compound **74c** (80 mg, 85% yield) as a white solid. The characterization data are consistent with those reported in the literature.⁶

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98-7.94 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H) 5.81 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.64-2.40 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 194.5, 176.3, 134.4, 133.7, 129.1, 128.9, 78.4, 26.9, 25.1 ppm.

***trans*-5-benzoyl-4-phenyldihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74d)**



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compounds ***trans*-74d** and known pyrone **105** (1:1.5). Following purification, an inconsequential mixture of ***trans*-74d** : **103** (1.5:1, 66 mg, 54% yield) was obtained. The mixture of products was further purified for characterization.

Data for *trans*-74d

Physical state : Colorless oil

IR (neat) ν_{max} 3036, 2936, 1787, 1693, 1144 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.90 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.55-7.29 (m, 7H), 5.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 18.0, 9.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 18.0, 4.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 193.6, 175.6, 140.7, 134.6, 133.7, 129.6, 129.2, 129.0, 128.3, 126.9, 84.5, 43.3, 35.4 ppm.

HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄O₃Na⁺ [*M*+Na]⁺: 289.0841, found 289.0844 (+1.0 ppm).

⁶ Hou, R.-S.; Wang, H.-M.; Lin, Y.-C.; Chen, L.-C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, 52, 1029

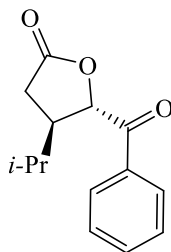
Data for 5,6-diphenyl-2-pyrone 103

The characterization data are consistent with those reported in the literature.⁷

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 7H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.37 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₇H₁₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 271.0735, found 271.0731 (-1.5 ppm).

trans-5-benzoyl-4-isopropyl-dihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74e)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in CH₂Cl₂ to provide compounds *trans*-74e and *cis*-74e (12.5:1 *d.r.*). Following purification, compound *trans*-74e (88 mg, 76% yield) was obtained as a light-brown powder.

Data for *trans*-74e

Melting point: 75-78°C.

IR (neat) ν_{max} 2961, 2872, 1783, 1693, 1597, 1449, 1196, 1156, 1066 cm⁻¹.

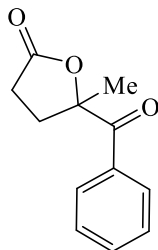
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 16.9, 3.0 Hz, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.00 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 194.7, 176.5, 134.4, 134.1, 129.2, 129.0, 81.3, 43.7, 31.4, 30.5, 20.1, 19.1 ppm.

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 255.0997, found 255.0996 (-0.2 ppm).

⁷ Yu, Y.; Huang, L.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2146.

5-benzoyl-5-methyldihydrofuran-2(3H)-one (74f)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compound **74f** (61 mg, 60% yield) as a colorless oil. The characterization data are consistent with those reported in the literature.⁶

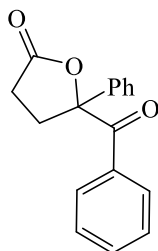
IR (neat) ν_{max} 3064, 2931, 1777, 1681, 1596, 1448, 1178, 1127, 1081 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.12-8.09 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.66-2.44 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.78 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 198.8, 175.7, 133.8, 130.3, 128.7, 90.0, 32.4, 28.3, 26.0 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 227.0684, found 227.0689 (+2.2 ppm).

5-benzoyl-5-phenyldihydrofuran-2(3H)-one (74g)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compound **74g** (70 mg, 53% yield) as a light-yellow oil.

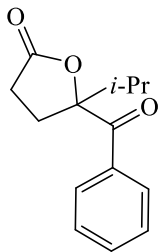
IR (neat) ν_{max} 3060, 1783, 1680, 1597, 1448, 1172, 1086, 1056, 1002 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 8H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 195.4, 175.7, 139.5, 133.7, 133.6, 130.9, 129.4, 128.7, 128.4, 123.9, 92.3, 34.5, 28.1 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 289.0841, found 289.0843 (+0.7 ppm).

5-benzoyl-5-isopropyldihydrofuran-2(3H)-one (74h)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compound **74h** (71 mg, 61% yield) as a colorless oil.

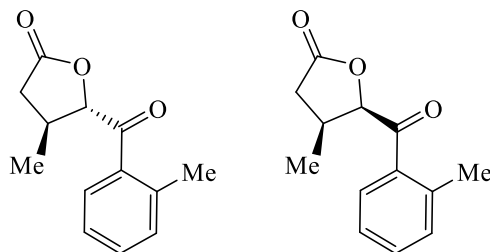
IR (neat) ν_{max} 2970, 1781, 1679, 1180 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.13-8.10 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H) 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.2, 176.0, 134.8, 133.5, 130.4, 128.6, 95.8, 34.6, 28.4, 25.8, 16.6, 16.4 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 255.0997, found 255.1001 (+1.6 ppm).

4-methyl-5-(2-methylbenzoyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (74i)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compounds *trans*- **74i** and *cis*-**74i** (5.8:1 *d.r.*, 80 mg, 73% yield) as yellow oils.

Data for *trans*-74i

IR (neat) ν_{max} 2969, 2931, 1786, 1683, 1599, 1449, 1161, 1056 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 5.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 197.9, 175.9, 139.9, 134.2, 132.7, 132.5, 129.0, 126.1, 85.8, 35.2, 33.5, 21.4, 19.6 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 241.0841, found 241.0839 (-0.8 ppm).

Data for *cis*-74i

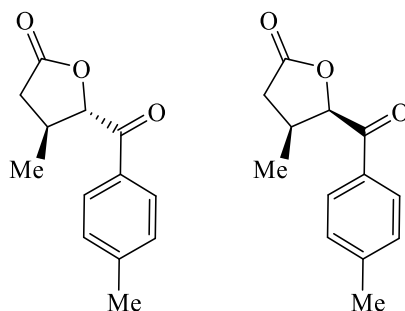
IR (neat) ν_{max} 2970, 2929, 1785, 1684, 1599, 1449, 1163, 1056 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 5.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.00 (hept, J = 7.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 17.2, 8.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (dd, J = 17.2, 8.2 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 7.04 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 198.1, 176.0, 140.0, 135.1, 132.9, 129.2, 126.1, 81.9, 35.6, 34.5, 21.7, 15.1 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 241.0841, found 241.0839 (-0.8 ppm).

4-methyl-5-(4-methylbenzoyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (74j)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compounds ***trans*-74j** and ***cis*-74j** (5.5:1 *d.r.*, 68 mg, 62% combined yield) as light-yellow oils.

Data for *trans*-74j

IR (neat) ν_{max} 2966, 2933, 1770, 1687, 1605, 1455, 1418, 1167, 1100, 1068.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.82–2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 193.9, 176.0, 145.6, 131.6, 129.8, 128.9, 84.6, 35.1, 33.3, 21.9, 19.5 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241.0841, found 241.0836 (–2.1 ppm)

Data for *cis*-74j

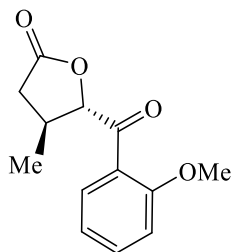
IR (neat) ν_{max} 2970, 2932, 1781, 1687, 1606, 1449, 1415, 1164, 1100, 1057 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.12–3.05 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 17.2, 8.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 194.5, 176.1, 145.6, 133.0, 129.9, 128.5, 80.8, 35.4, 21.9, 15.4 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241.0841, found 241.0837 (–1.7 ppm).

***trans*-5-(2-methoxybenzoyl)-4-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one (*trans*-74k)**



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compounds ***trans*- 74k** and ***cis*-74k** (7.8:1 *d.r.*, 42 mg, 36% yield). Following purification, compound ***trans*-74k** was obtained in 36% yield as a yellow solid.

Melting point: 75-77°C.

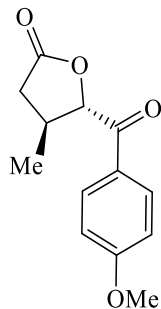
IR (neat) ν_{max} 2974, 2844, 1776, 1672, 1596, 1484, 1156, 1096, 1018, 994 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87-7.84 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 5.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H) 2.75-2.65 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 196.2, 177.0, 159.2, 135.4, 131.7, 124.3, 121.5, 111.8, 87.7, 55.9, 34.5, 33.5, 20.5 ppm.

HRMS (APCI+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.0970, found 235.0971 (+0.3 ppm).

***trans*-5-(4-methoxybenzoyl)-4-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one (*trans*-74I)**



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compounds ***trans*-74I** and ***cis*-74I** (6.0:1 *d.r.*). Following purification, compound ***trans*-74I** (52 mg, 44% yield) was obtained as an orange solid.

Melting point: 112-117°C.

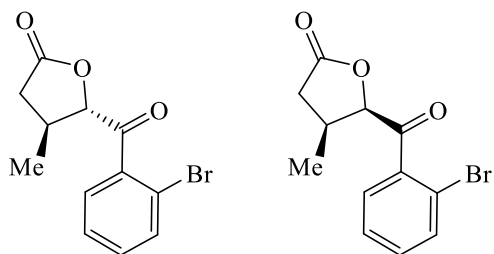
IR (neat) ν_{max} 2974, 1777, 1679, 1597, 1573, 1512, 1459, 1162, 1097, 1024, 992 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) 2.82-2.71 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 192.7, 176.1, 164.5, 131.2, 127.0, 114.4, 84.5, 55.7, 31.2, 33.3, 19.5 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 235.0970, found 235.0973 (+1.3 ppm).

5-(2-bromobenzoyl)-4-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one (74m)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compounds *trans*- **74m** and *cis*-**74m** (1.5:1 *d.r.*, 118 mg, 84% combined yield).

Data for *trans*-74m

Physical state : Yellow oil

IR (neat) ν_{max} 2969, 1789, 1713, 1586, 1430, 1156, 992, 768 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 5.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 199.2, 175.5, 138.3, 134.0, 132.8, 129.4, 127.7, 119.7, 86.7, 35.4, 35.5, 19.5 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 304.9789, found 304.9790 (+0.3 ppm).

Data for *cis*-74m

Physical state : Yellow crystal

Melting point : 79-83°C.

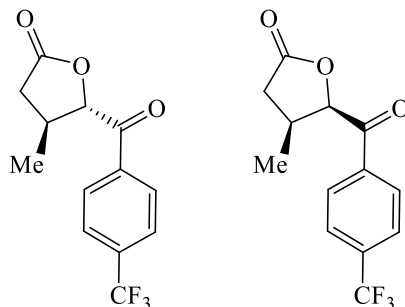
IR (neat) ν_{max} 2971, 2932, 1783, 1704, 1585, 1430, 1158, 981, 744 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 5.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.99 (hept, $J = 7.2$, 1H), 2.69 (dd, $J = 17.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 199.1, 175.7, 138.5, 134.6, 133.2, 129.9, 127.8, 120.3, 82.8, 35.7, 34.5, 15.2 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 304.9789, found 304.9791 (+0.6 ppm).

4-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (74o)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compounds *trans*- **74o** and *cis*-**74o** (3.0:1 *d.r.*, 106 mg, 78% combined yield) as yellow oils.

Data for *trans*-74o

IR (neat) ν_{max} 2969, 1788, 1700, 1413, 1327, 1166, 1133, 1068, 997 cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 17.1, 4.7 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 193.7, 175.4, 136.9 (q, J = 1.2 Hz), 135.5 (q, J = 32.9 Hz), 129.4, 126.2 (q, J = 3.7 Hz), 123.5 (q, J = 272.9 Hz), 84.9, 35.1, 33.0, 19.3 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -63.3 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for C₁₃H₁₁F₃O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 295.0558, found 295.0563 (+1.6 ppm).

Data for *cis*-74o

IR (neat) ν_{max} 2972, 2926, 1787, 1700, 1413, 1326, 1166, 1133, 1067, 984 cm^{-1} .

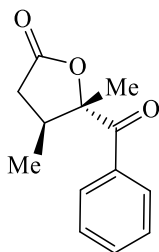
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 17.3, 8.2 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 17.3, 7.8 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 194.5, 175.5, 138.0 (q, J = 1.0 Hz), 135.6 (q, J = 33.0 Hz), 128.8, 126.3 (q, J = 3.7 Hz), 123.4 (q, J = 272.9 Hz), 81.2, 35.4, 34.3, 15.4 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -63.3 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calcd for C₁₃H₁₁F₃O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 295.0558, found 295.0561 (+1.1 ppm).

***trans*-5-benzoyl-4,5-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one (*trans*-74p)**



Following **General procedure C**, the reaction was performed in CH₂Cl₂ to provide compounds ***trans*- 74p** (>20:1 *d.r.*, 64 mg, 59% yield) as a colorless oil.

Relative stereochemistry was assigned by NOESY experiments and conformational analysis using molecular modeling.

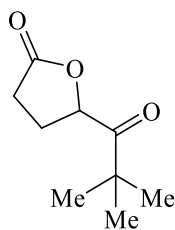
IR (neat) ν_{max} 2976, 1782, 1683, 1598, 1448, 1179, 1125, 1057, 1001 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.07 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 17.5, 8.2 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 17.5, 8.3 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 199.7, 174.9, 134.2, 133.5, 130.2, 128.6, 91.8, 36.7, 36.0, 20.1, 15.1 ppm.

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₃H₁₄O₃Na⁺ [M+Na]⁺ 241.0841, found 241.0840 (-0.2 ppm).

5-pivaloyldihydrofuran-2(3*H*)-one (74s)



Following **General procedure C**, the reaction was performed in MeCN to provide compound **74s** (67 mg, 79% yield) as a colorless film.

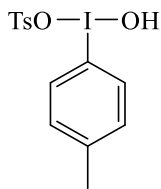
IR (neat) ν_{max} 2966, 1768, 1712, 1168 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.63 (m, 2H), 7.49-7.21 (m, 8H), 5.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.7, 6.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.7, 8.0 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 148.9, 138.1, 132.4, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 126.9, 124.6, 104.7, 48.2, 35.5, 29.9, 20.4 ppm.

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₉H₁₄O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 193.0835; found 193.0841 (+3.1 ppm)

hydroxy(p-tolyl)-13-iodaneyl 4-methylbenzenesulfonate (37f)

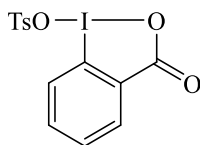


Following procedure from literature,⁸ the reaction was performed to provide compound **37f** (326 mg, 44% yield) as a colourless powder. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (76 MHz, CD₃OD) δ 146.3, 142.9, 141.5, 136.8, 133.0, 129.8, 126.5, 118.7, 21.5, 21.0 ppm.

3-oxo-113-benzo[d][1,2]iodoxol-1(3H)-yl 4-methylbenzenesulfonate (100)

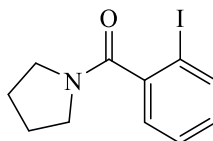


Following procedure from literature,⁹ the reaction was performed to provide compound **100** (958 mg, 90% yield) as a white solid. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (76 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.5, 132.9, 129.8., 129.5, 128.6, 124.8, 118.7 ppm.

(2-iodophenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone (102)



Following procedure from literature,¹⁰ the reaction was performed to provide compound **102** (1.01 g, 83% yield) as a white solid. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00-1.85 (m, 4H) ppm.

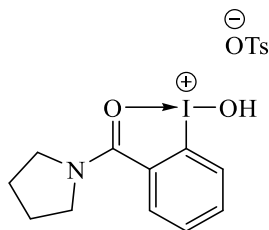
⁸ Merritt, E. A.; Carneiro, V. M. T.; Silva, L. F.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7416.

⁹ Nicolai, S.; Erard, S.; González, D. F.; Waser, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 384.

¹⁰ Guilbault, A.-A.; Legault, C. Y. *ACS Catal.* **2012**, 2, 219.

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{11}H_{12}INO$ $[M]^+$: 300.9964; found 300.9967.

(Hydroxy)[2-iodophenyl](pyrrolidin-1-yl)methanone](4-methylbenzenesulfonate)iodine (101)



Following procedure from literature¹⁰, the reaction was performed from **102** to provide compound **101** (1.06 g, 67% yield) as a white solid. The characterization data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.08 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H) ppm.

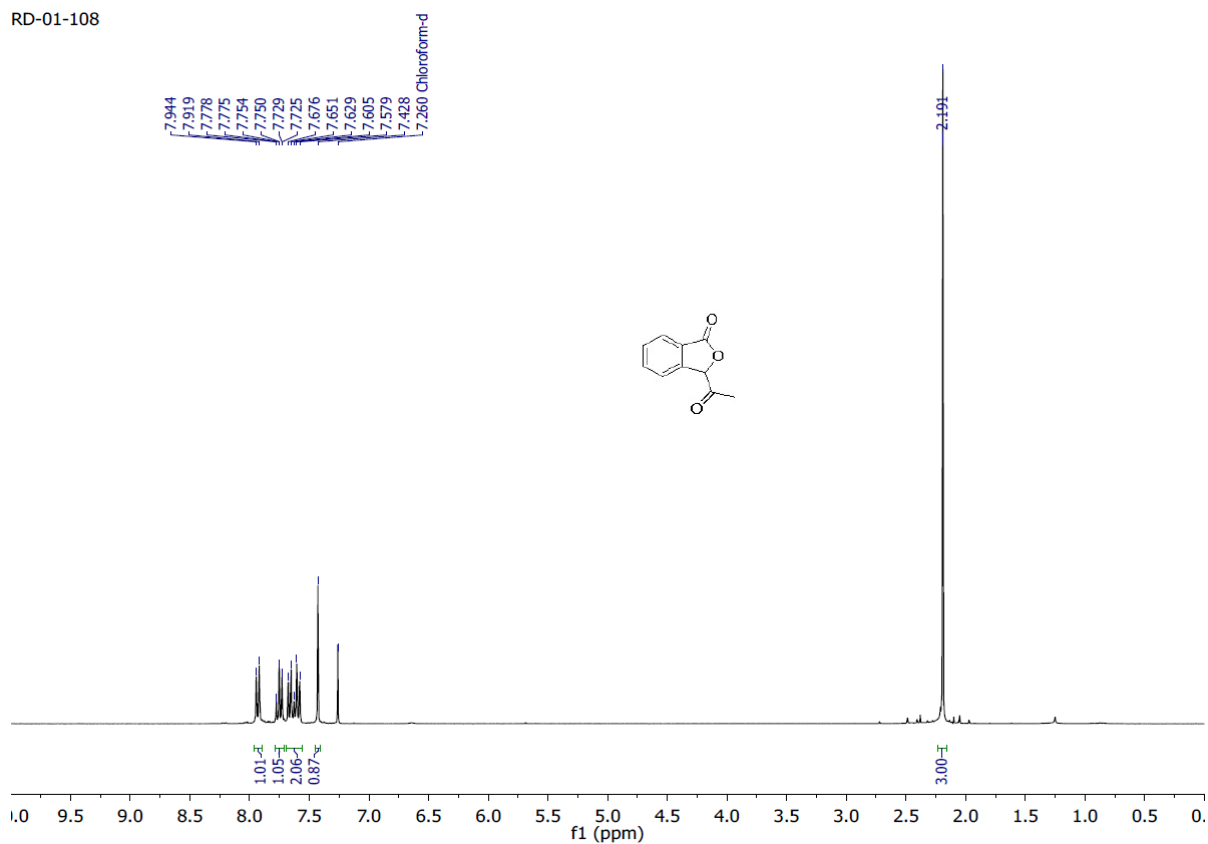
¹³C NMR (76 MHz, CD_3CN) δ 164.6, 141.7, 139.5, 135.0, 130.8, 130.0, 127.9, 127.6, 124.8, 124.2, 121.2, 50.8, 50.4, 26.3, 22.7, 20.7 ppm.

ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE ^1H , ^{19}F ET ^{13}C

3-acetylisobenzofuran-1(3H)-one (76a)

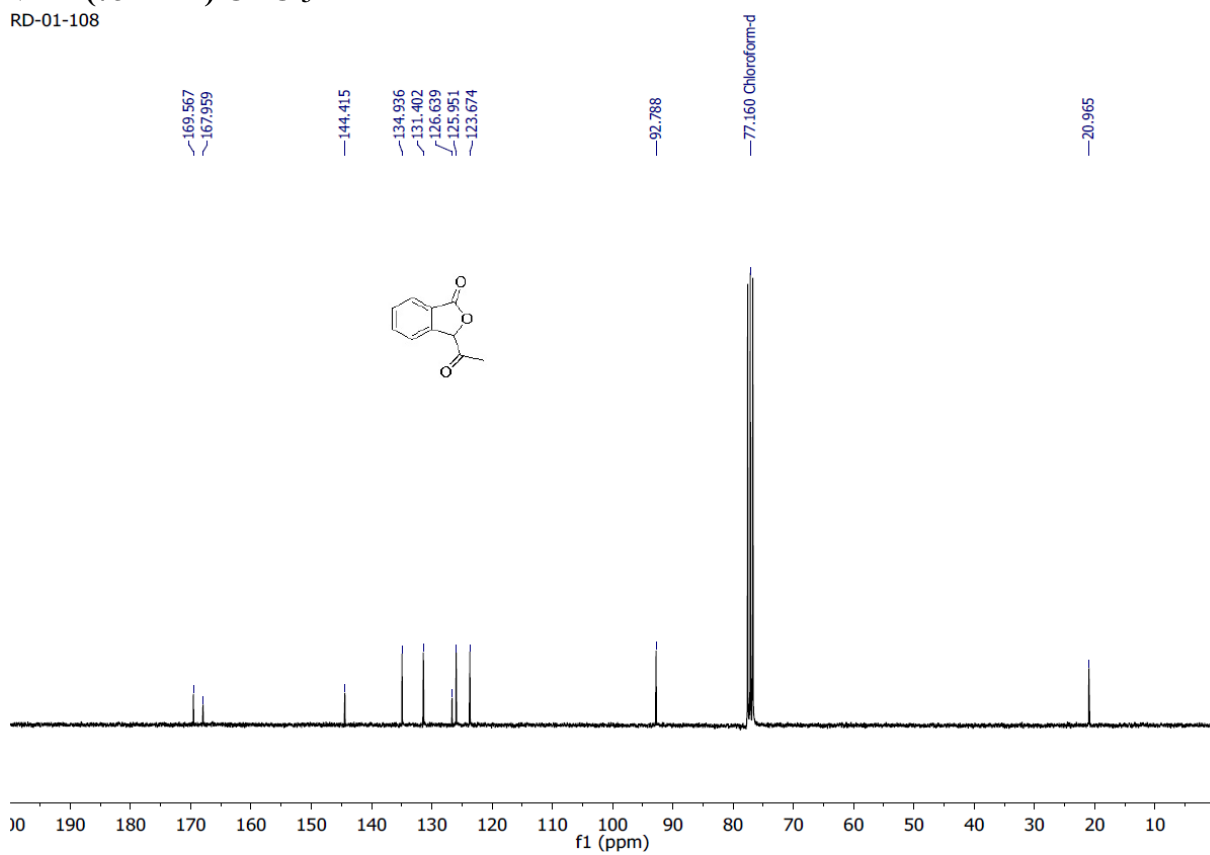
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-01-108



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

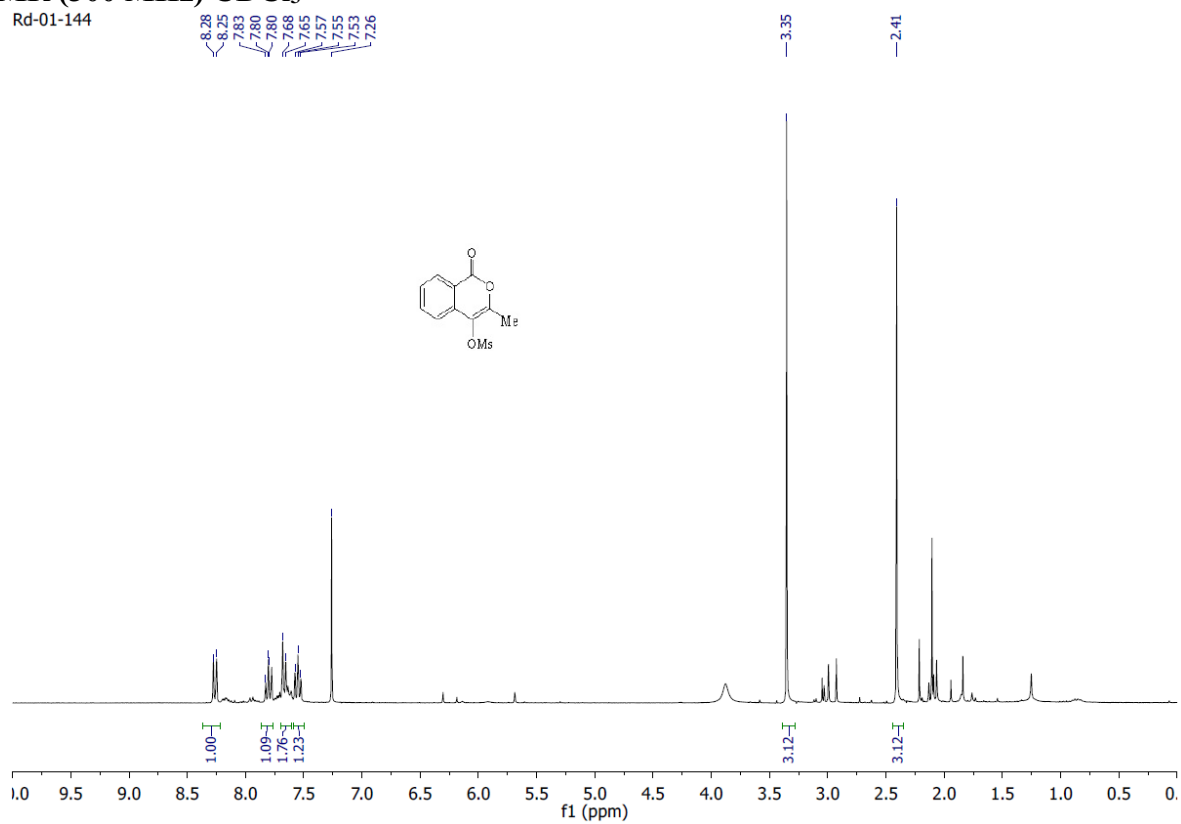
RD-01-108



3-methyl-1-oxo-1H-isochromen-4-yl methanesulfonate (82a)

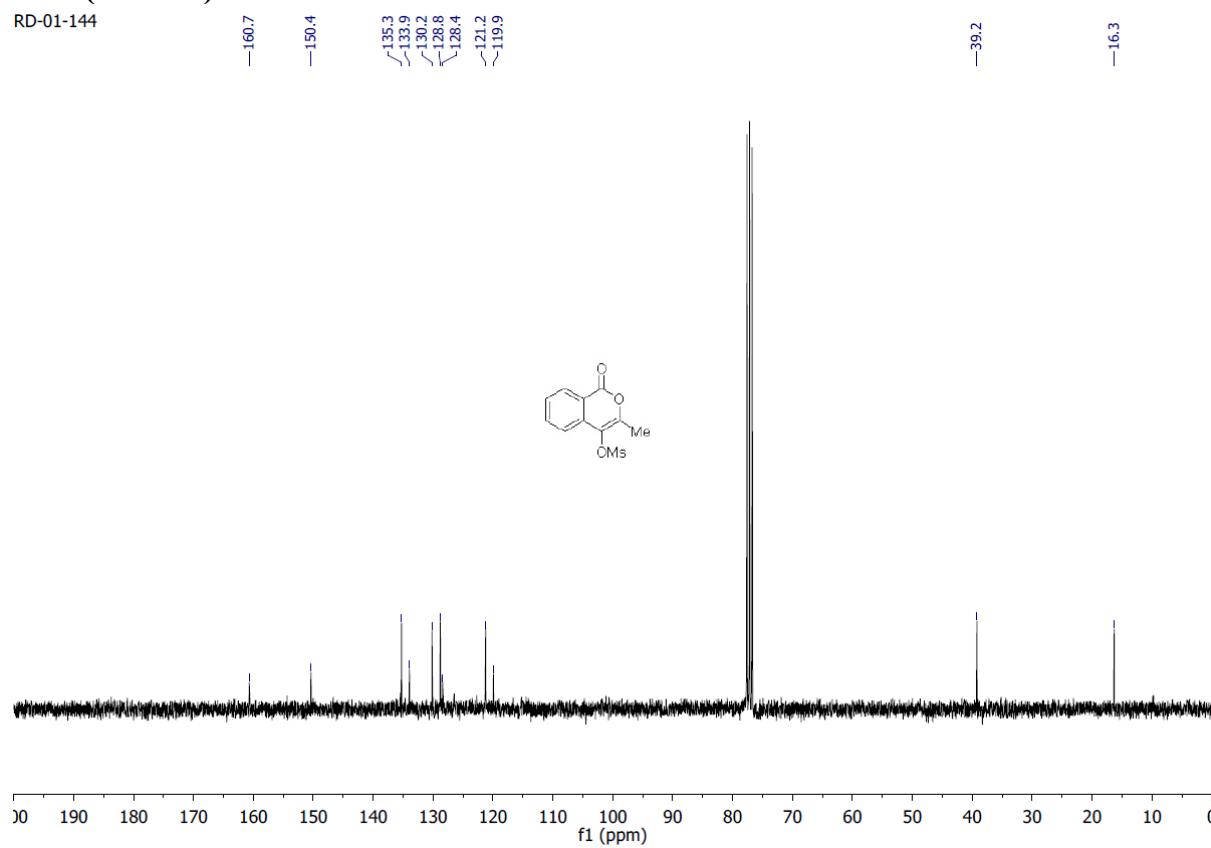
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

Rd-01-144



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

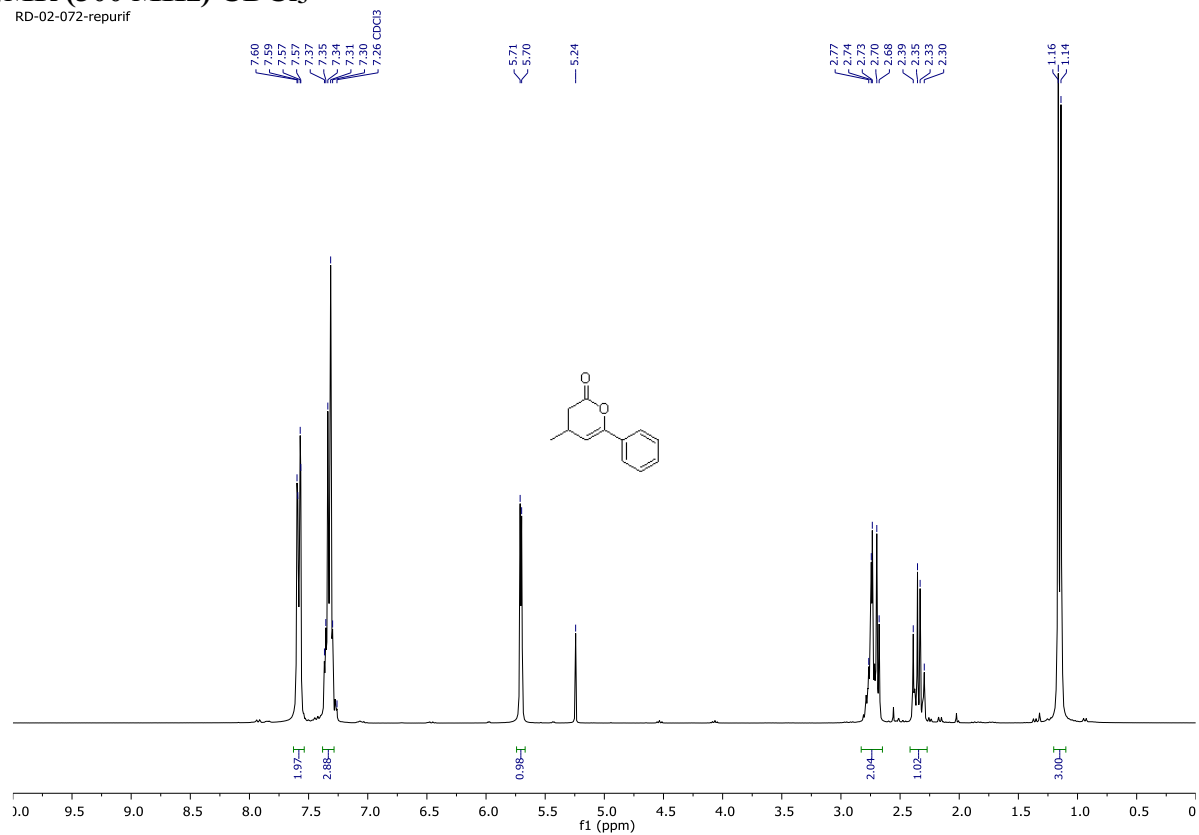
Rd-01-144



4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73b)

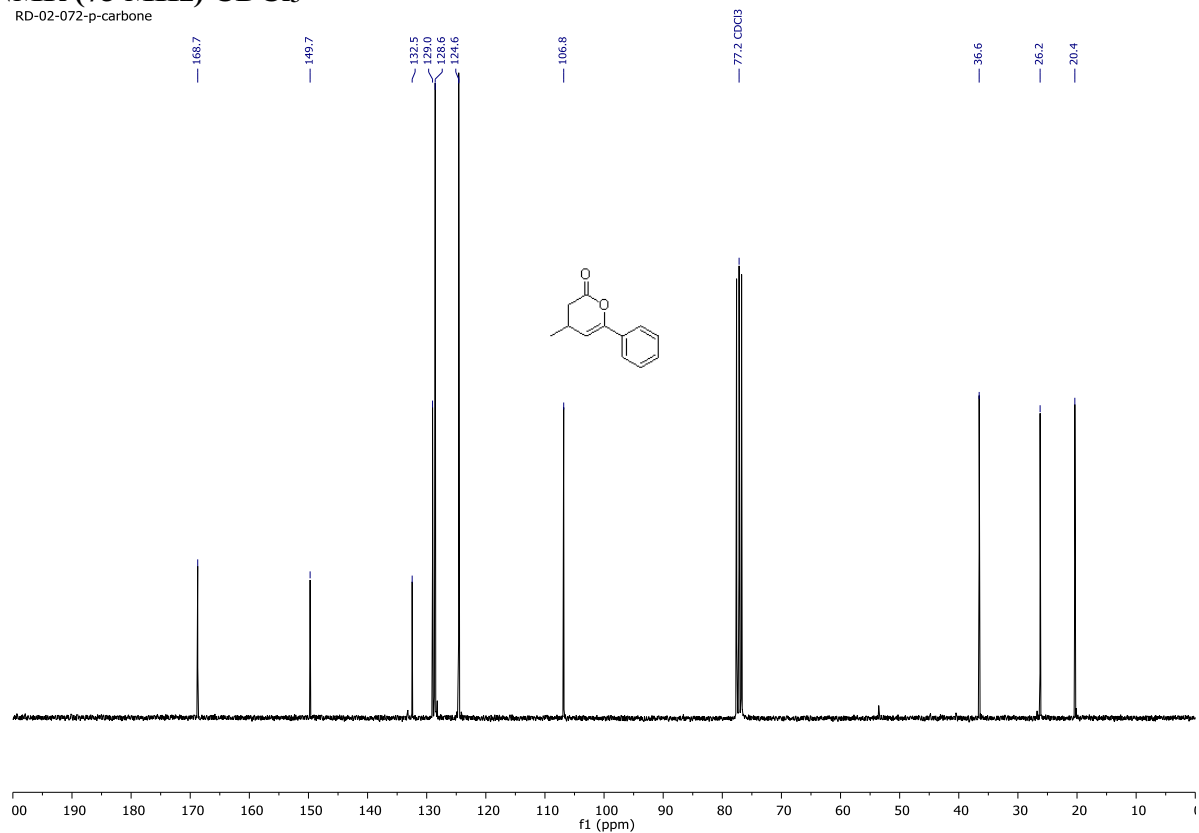
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-072-repurif



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

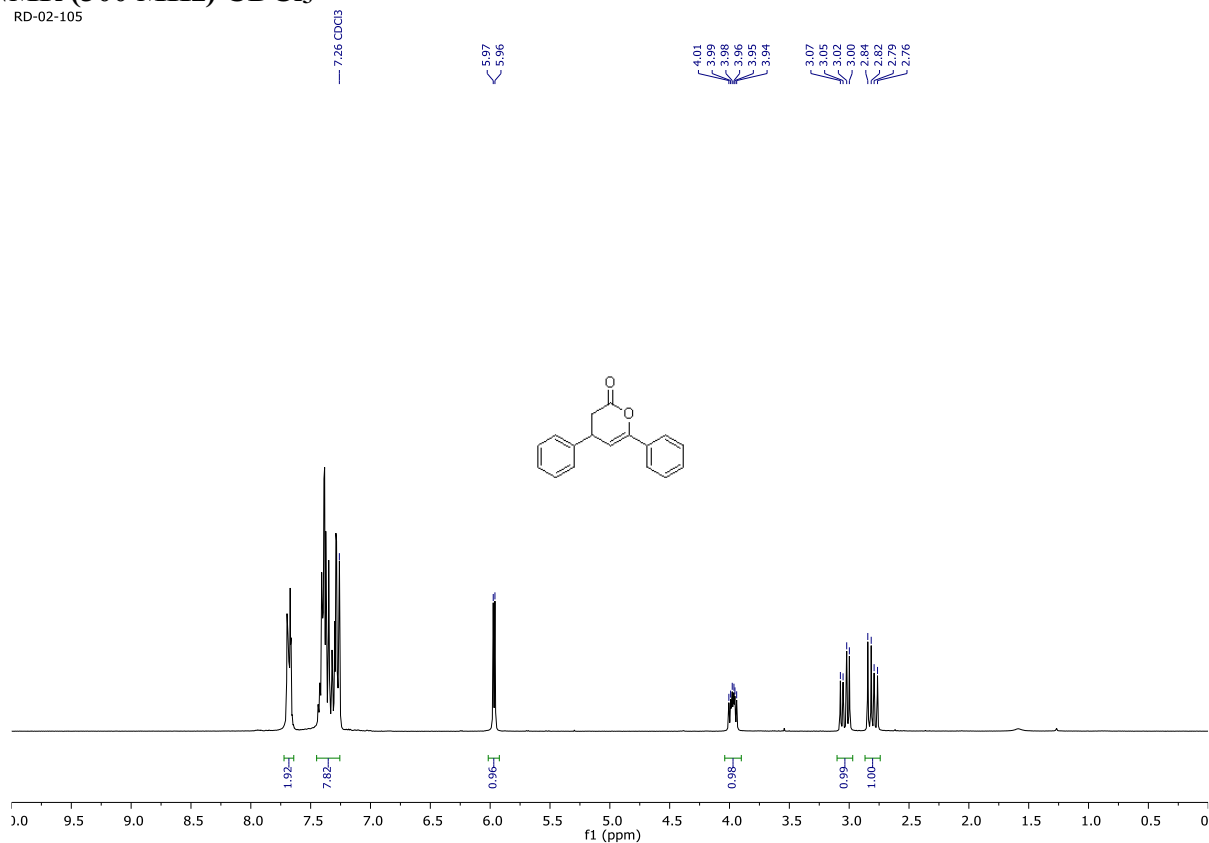
RD-02-072-p-carbone



4,6-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73d)

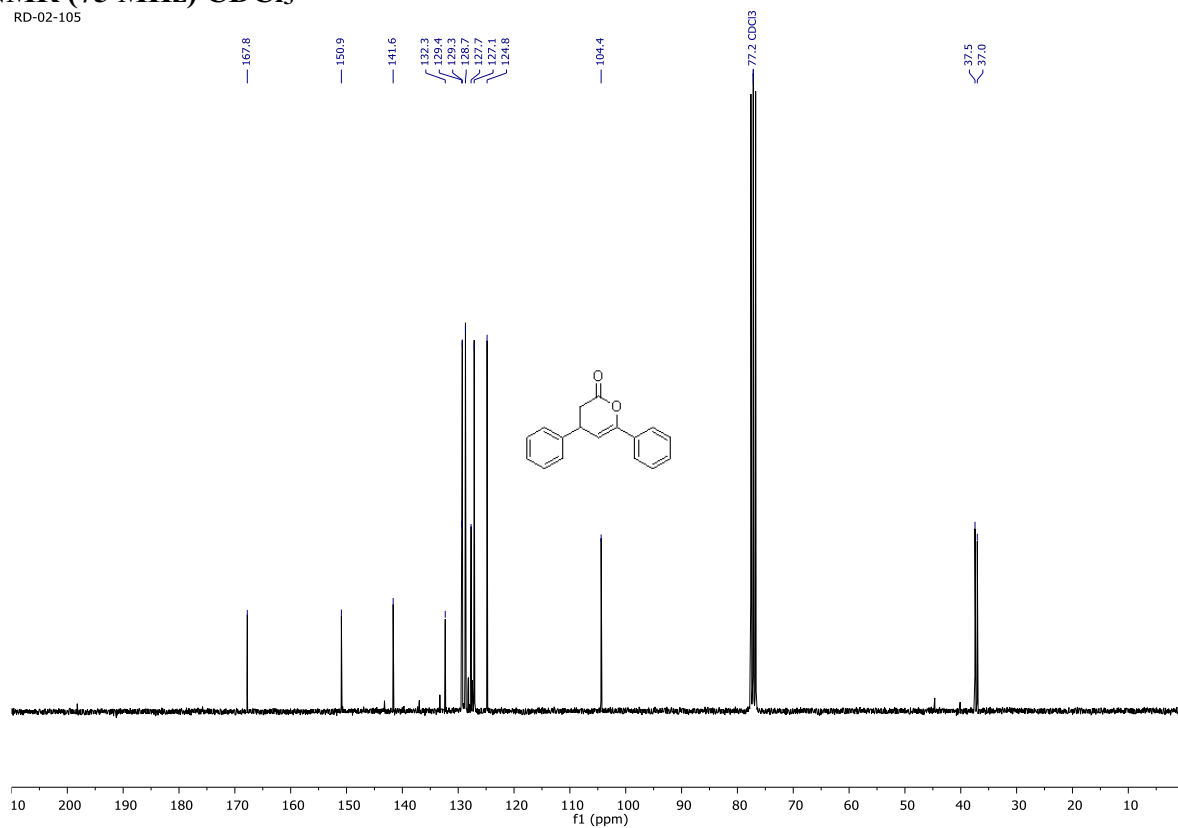
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-105



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

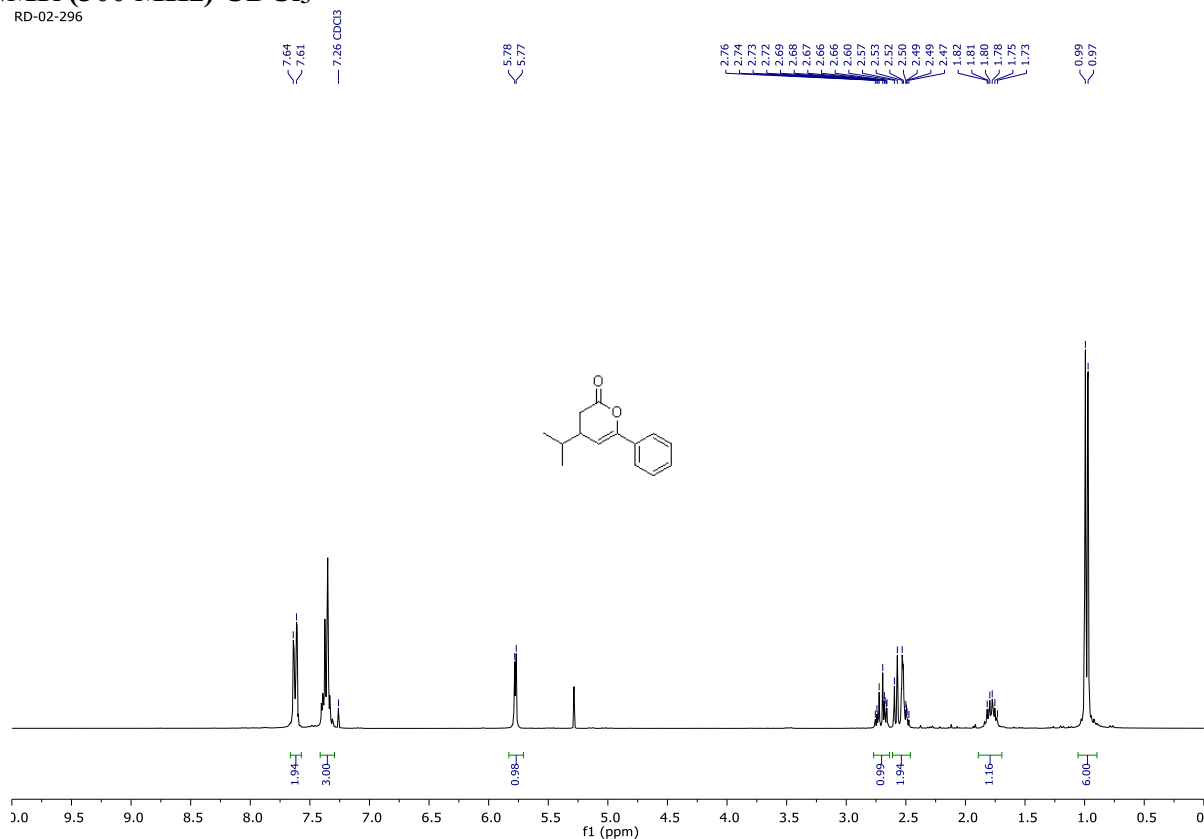
RD-02-105



4-isopropyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73e)

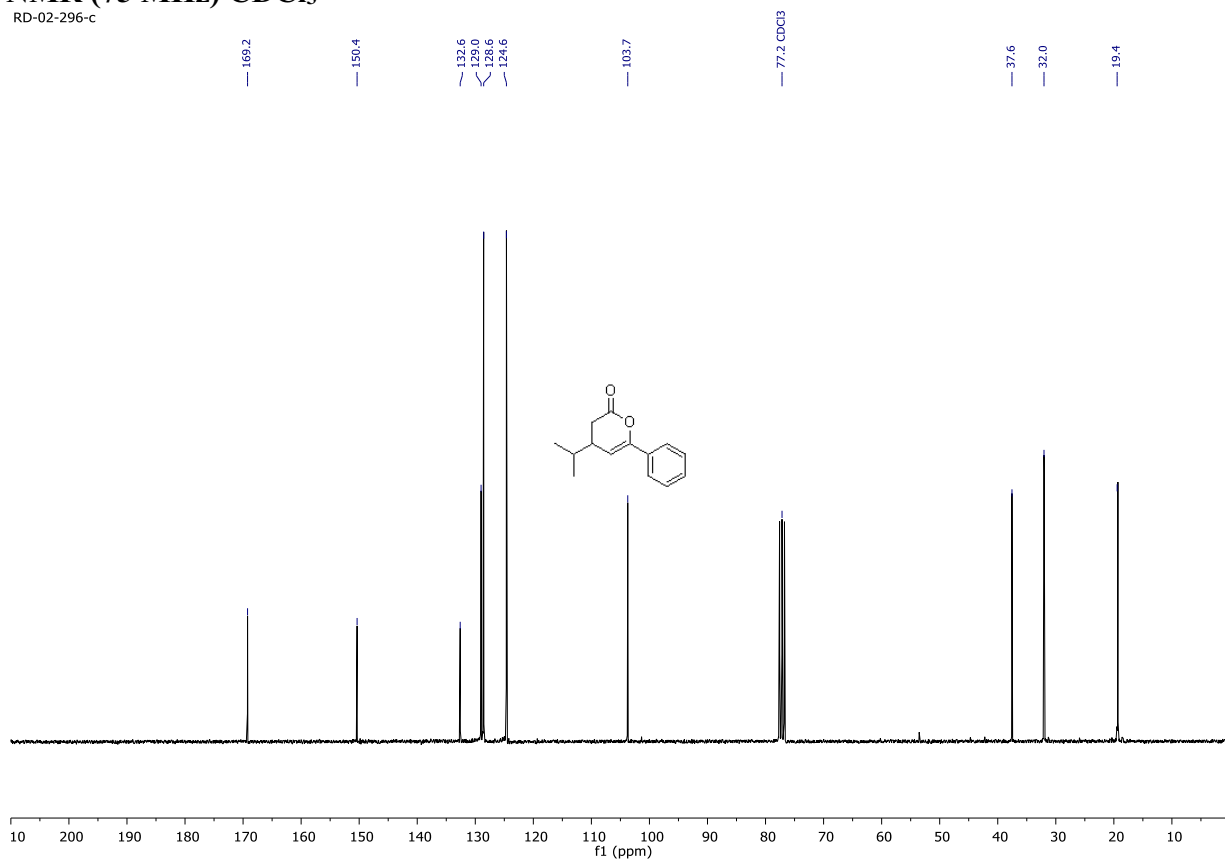
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-296



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

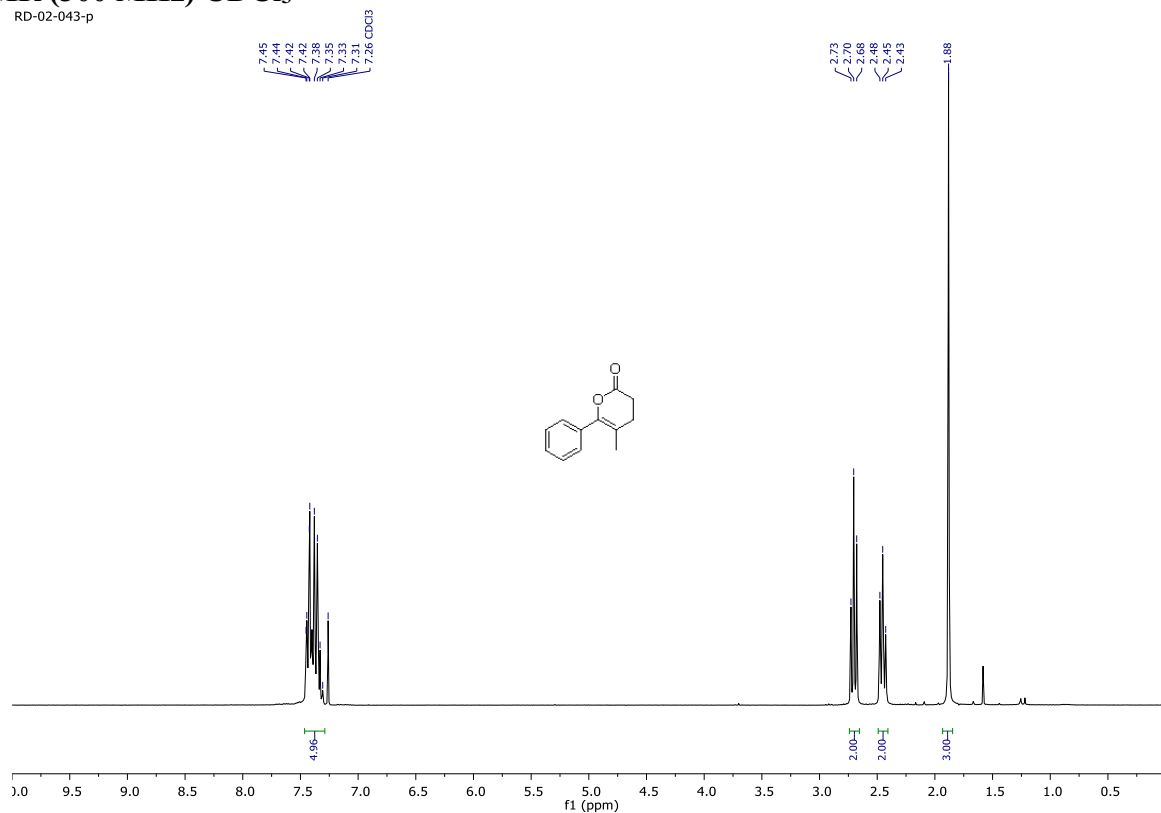
RD-02-296-c



5-methyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73f)

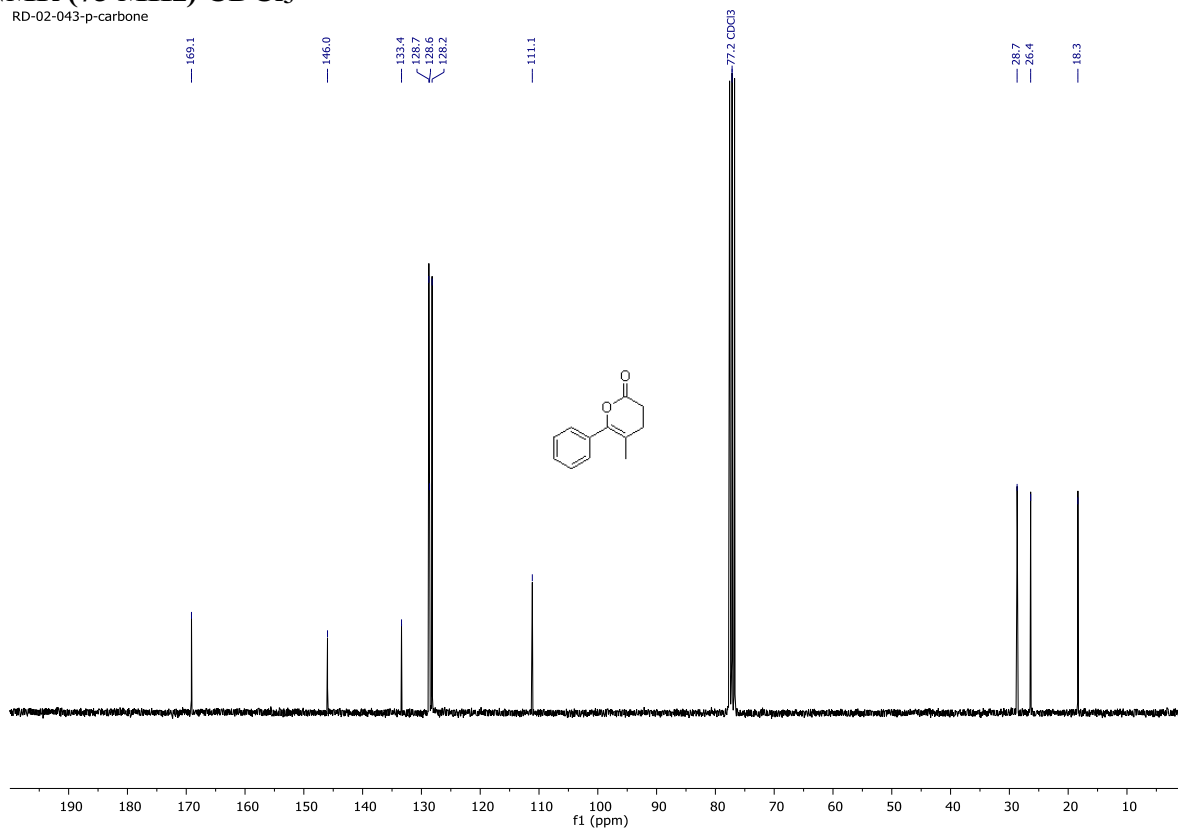
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-043-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

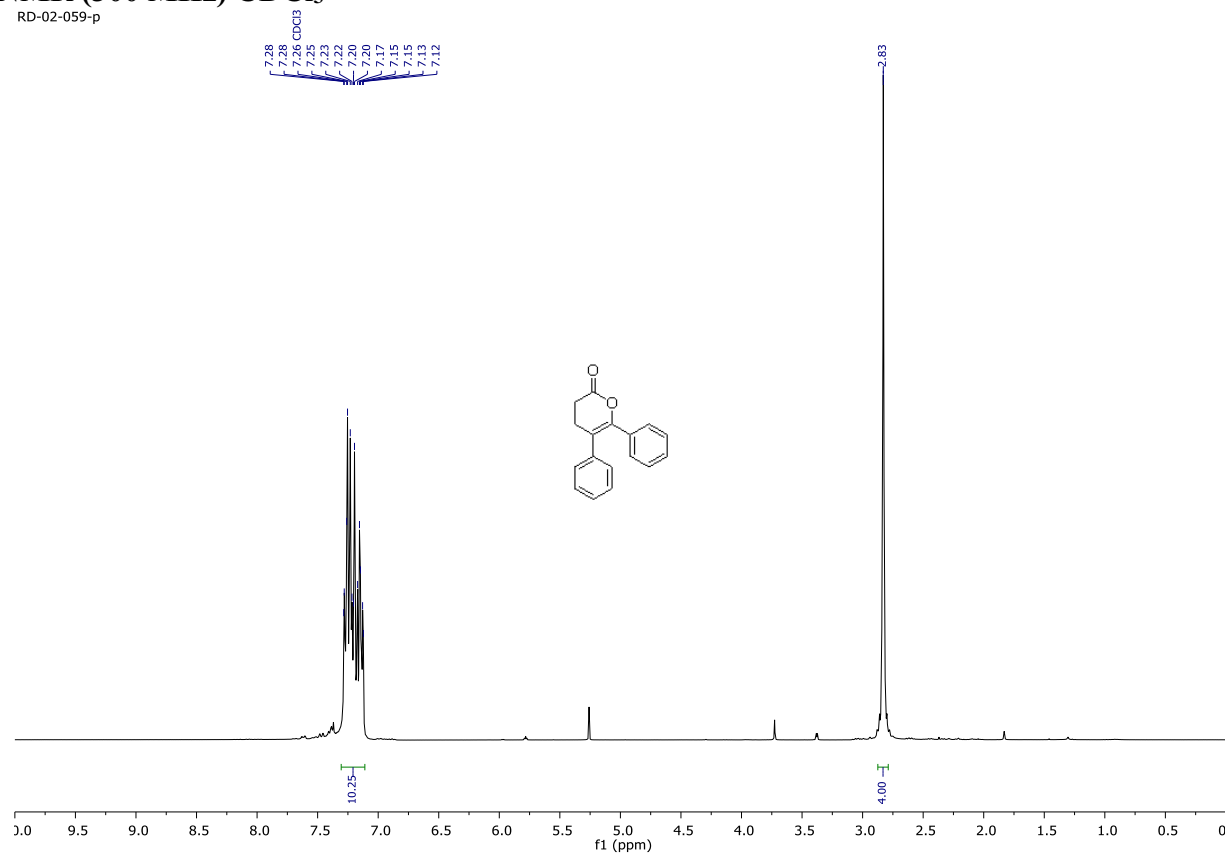
RD-02-043-p-carbone



5,6-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73g)

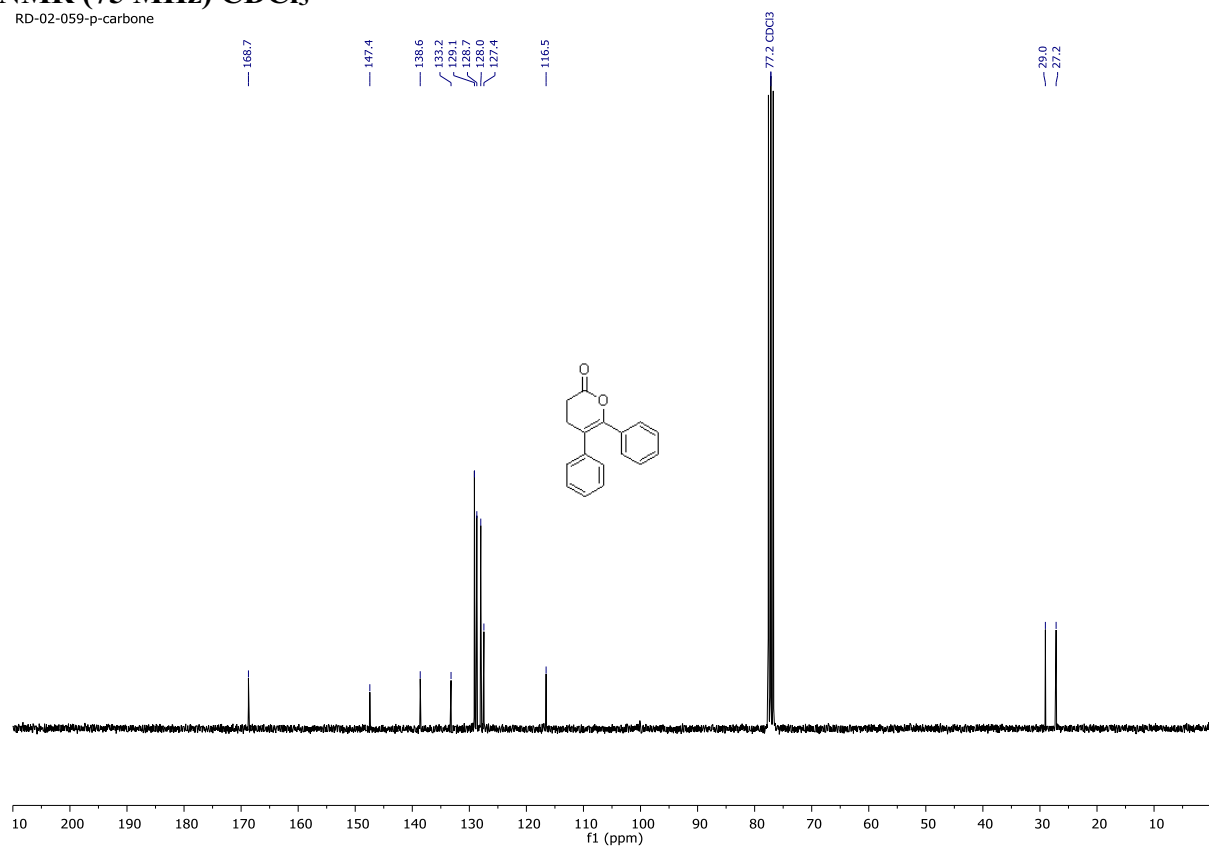
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-059-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

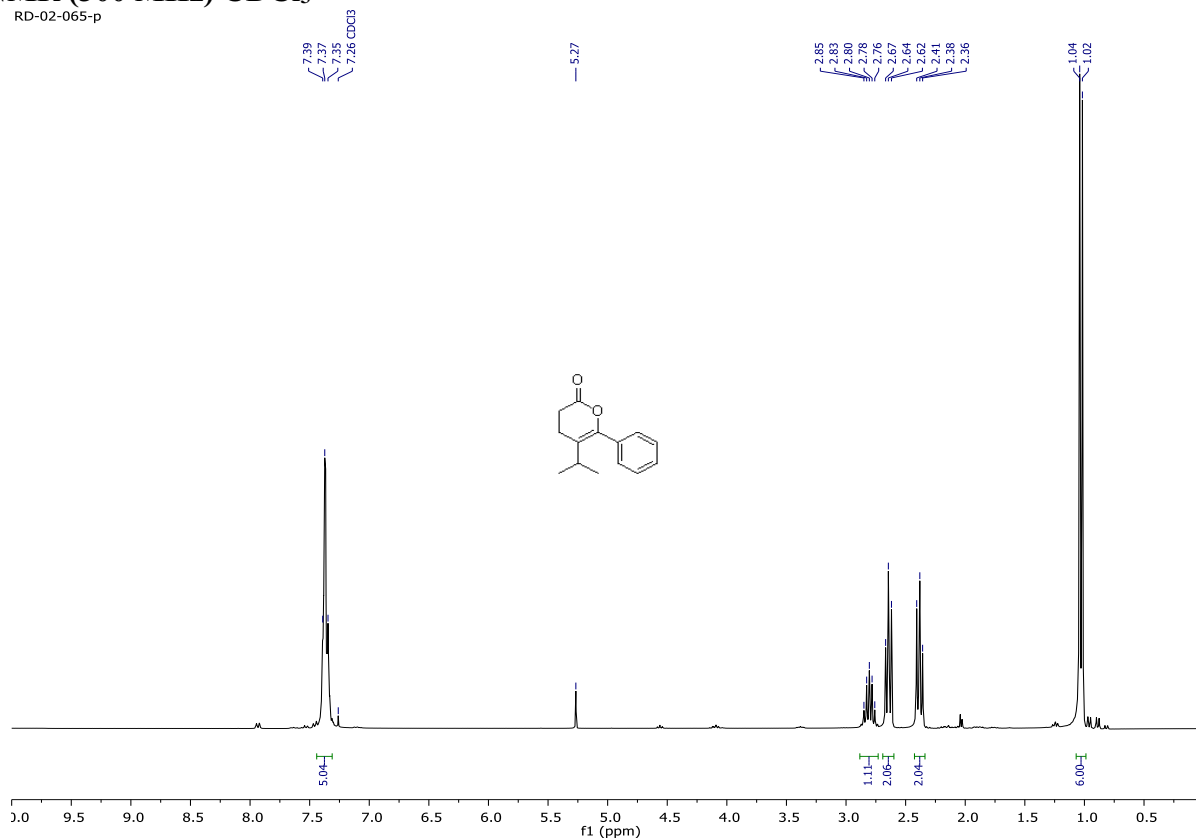
RD-02-059-p-carbone



5-isopropyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73h)

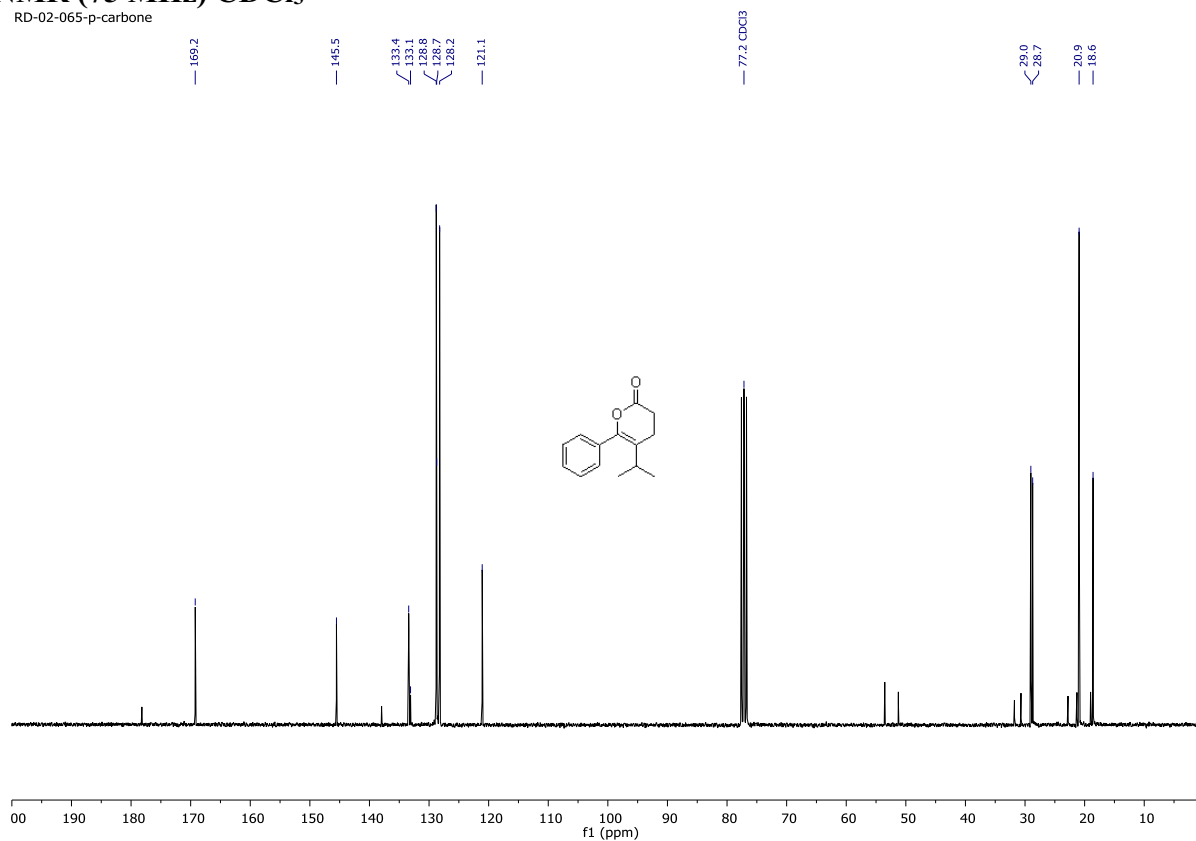
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-065-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

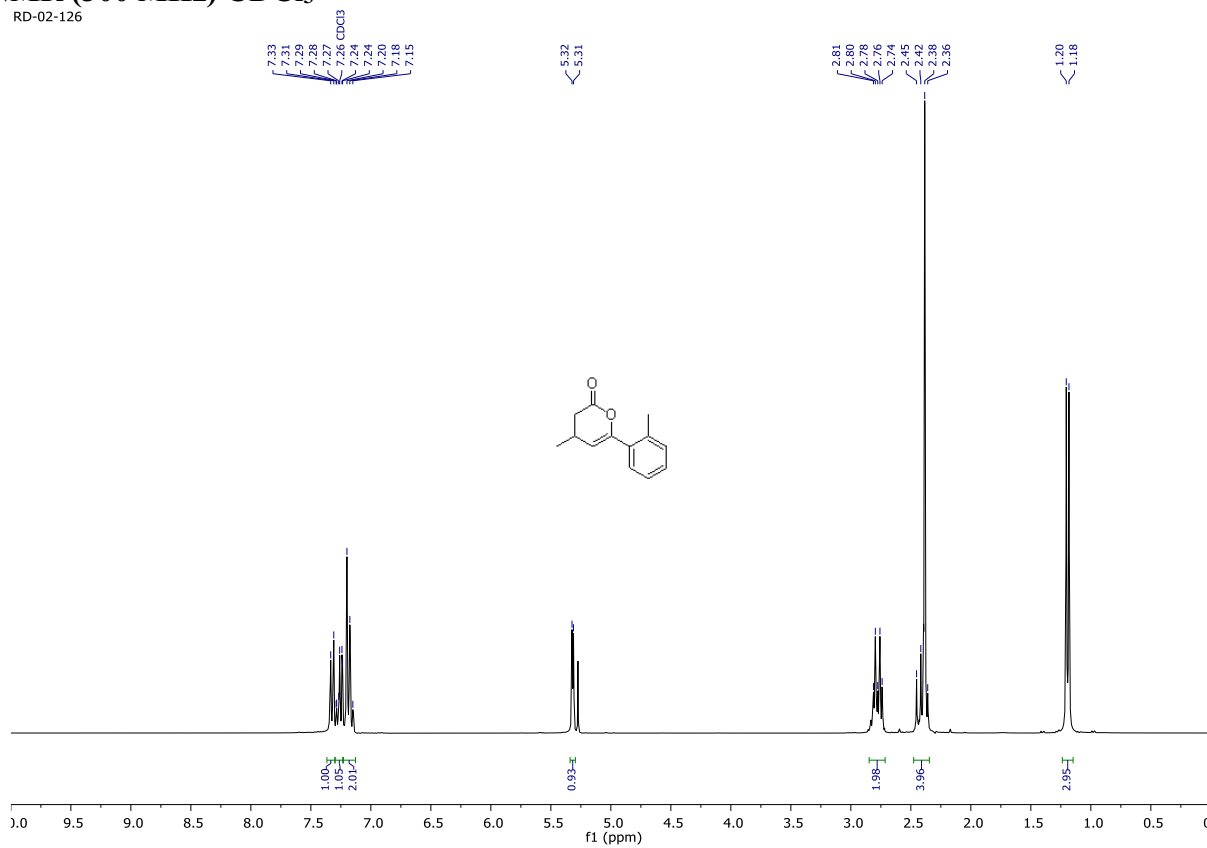
RD-02-065-p-carbone



4-methyl-6-(o-tolyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73i)

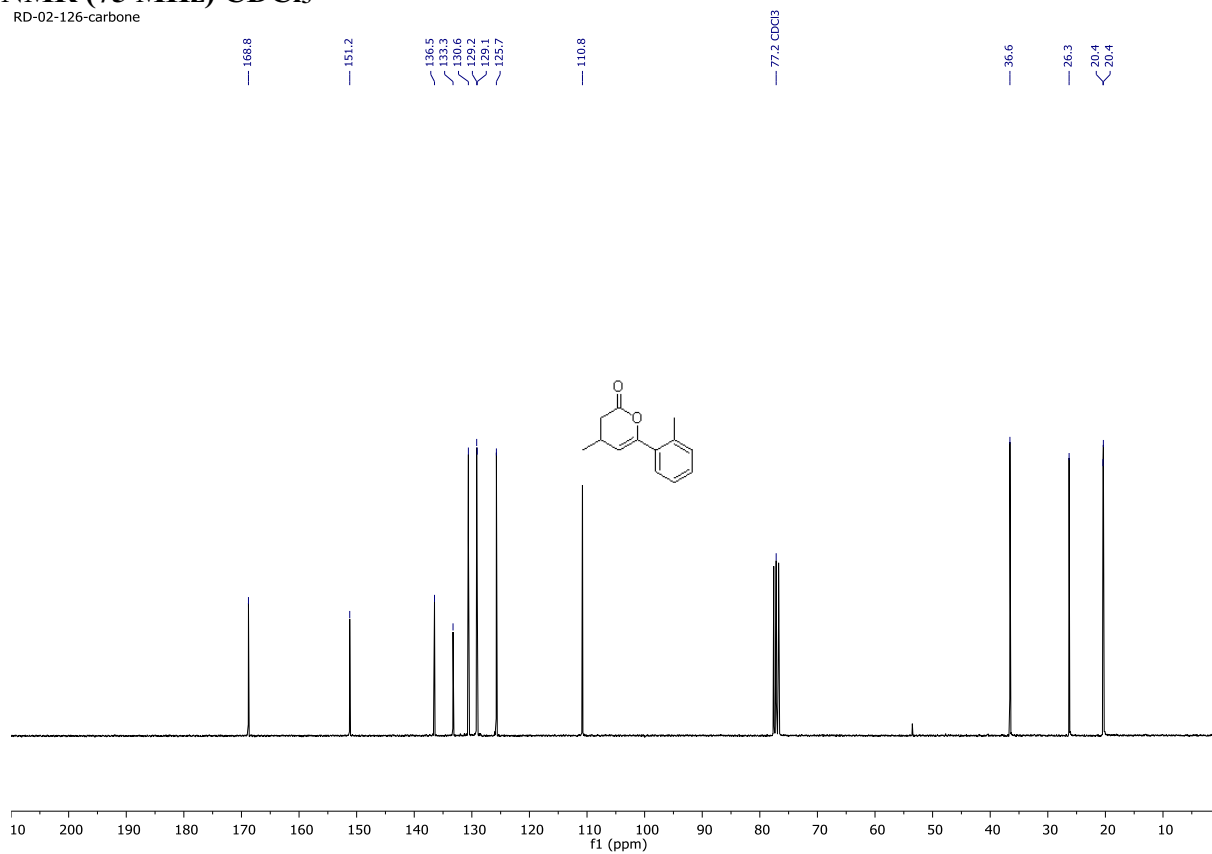
^1H NMR (300 MHz) CDCl_3

RD-02-126



^{13}C NMR (75 MHz) CDCl_3

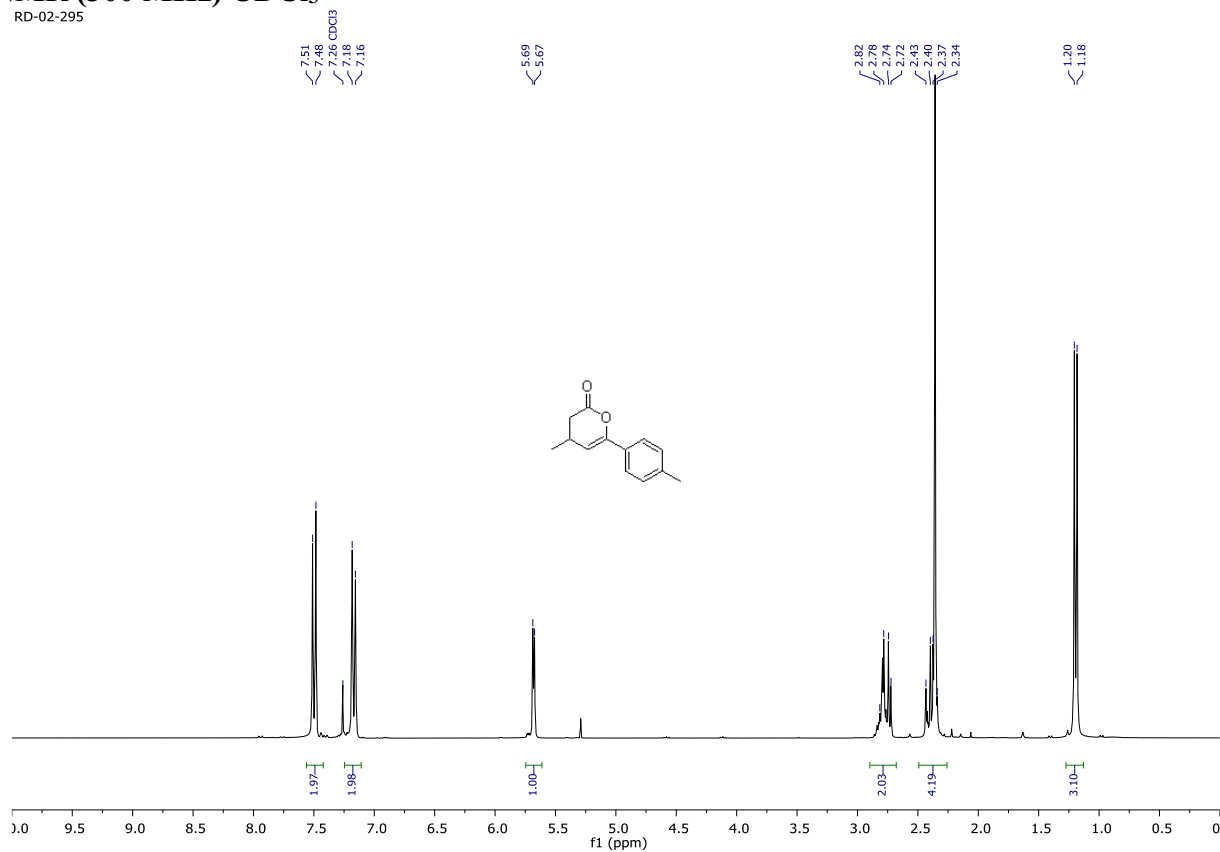
RD-02-126-carbone



4-methyl-6-(p-tolyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73j)

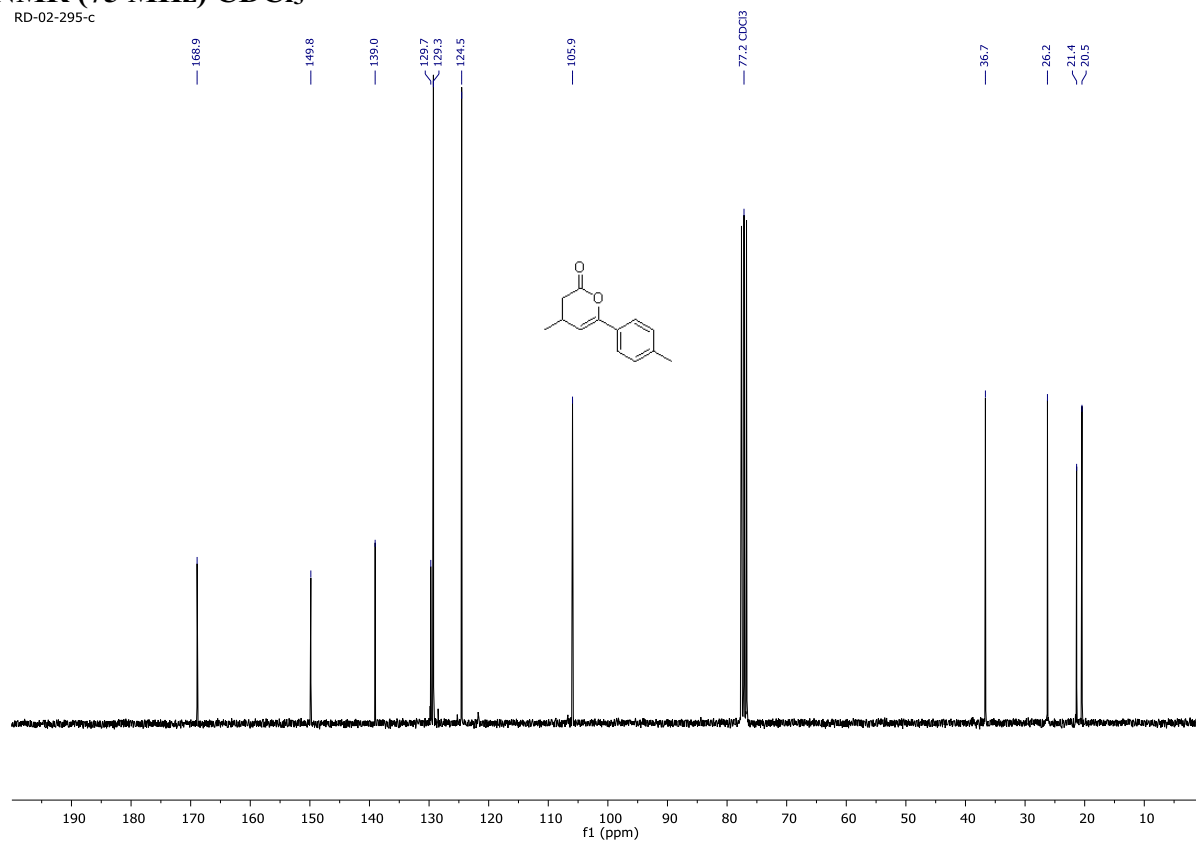
^1H NMR (300 MHz) CDCl_3

RD-02-295



^{13}C NMR (75 MHz) CDCl_3

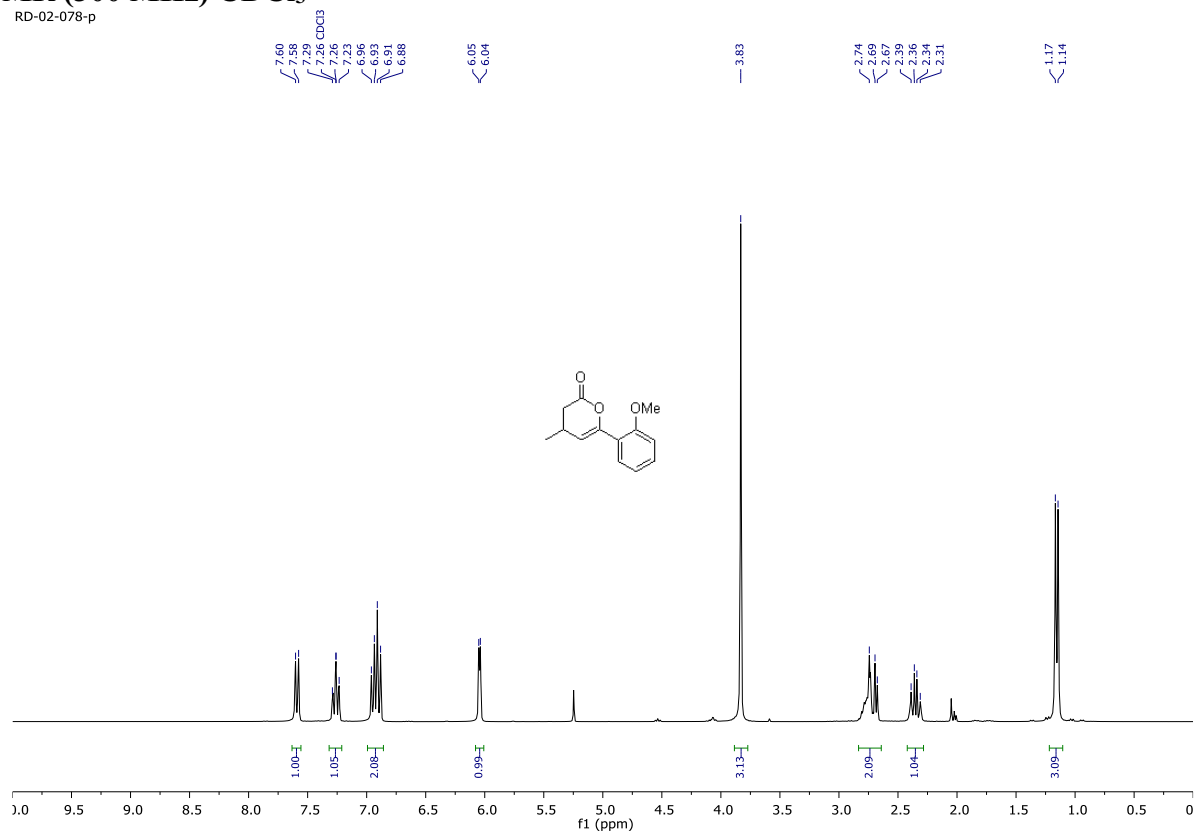
RD-02-295-c



6-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73k)

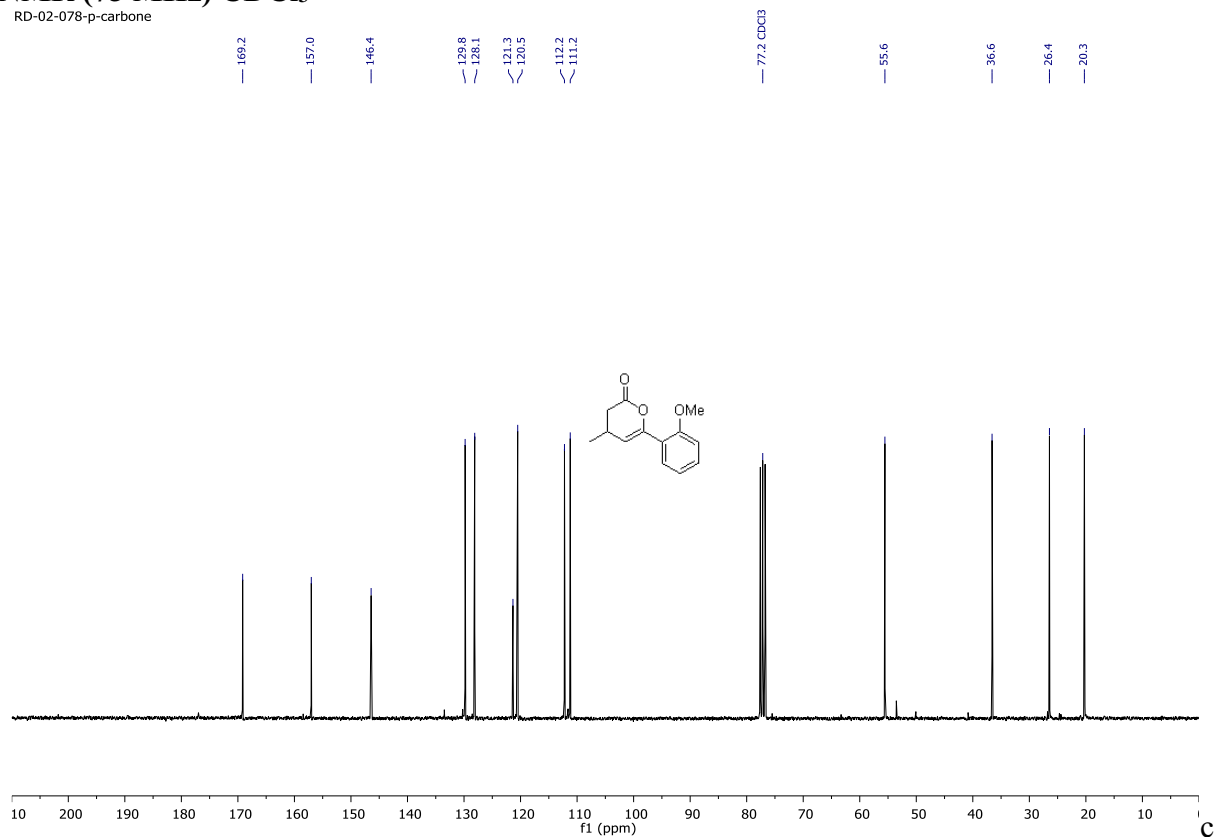
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-078-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

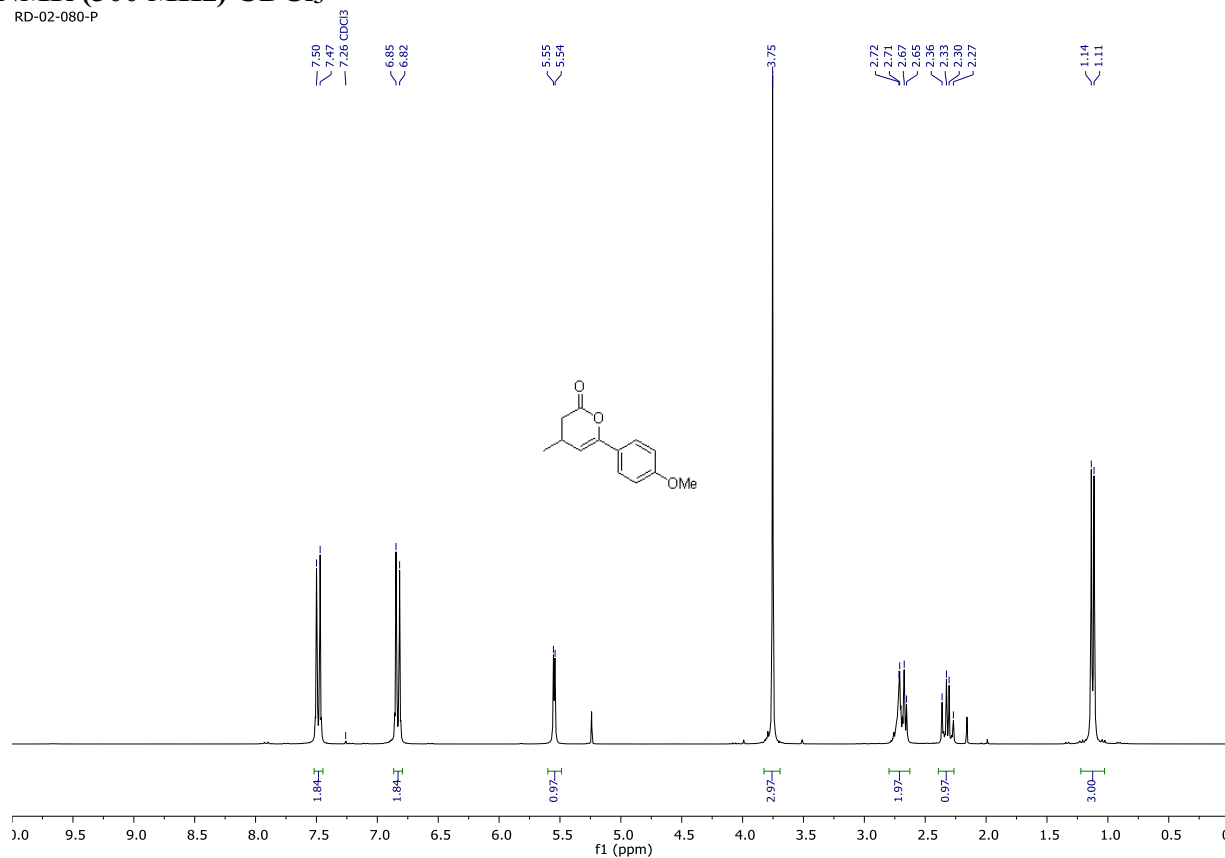
RD-02-078-p-carbone



6-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73l)

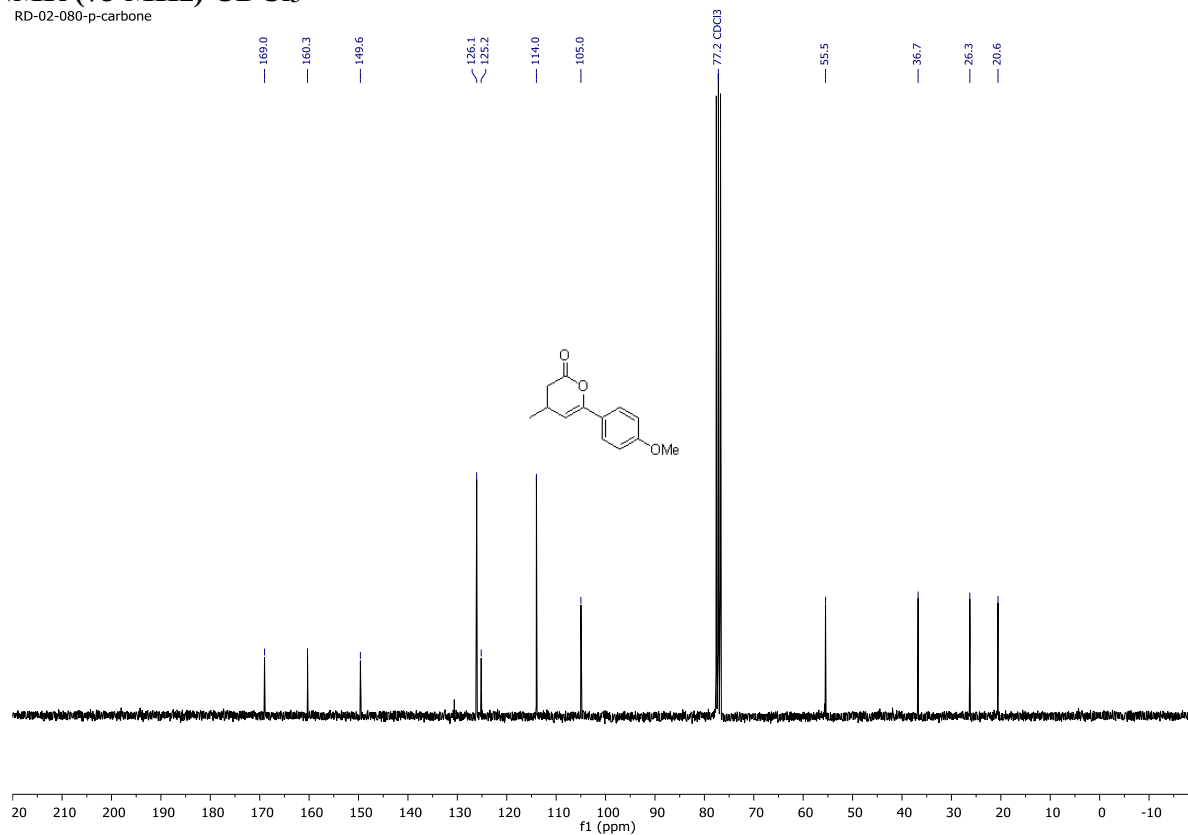
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-080-P



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

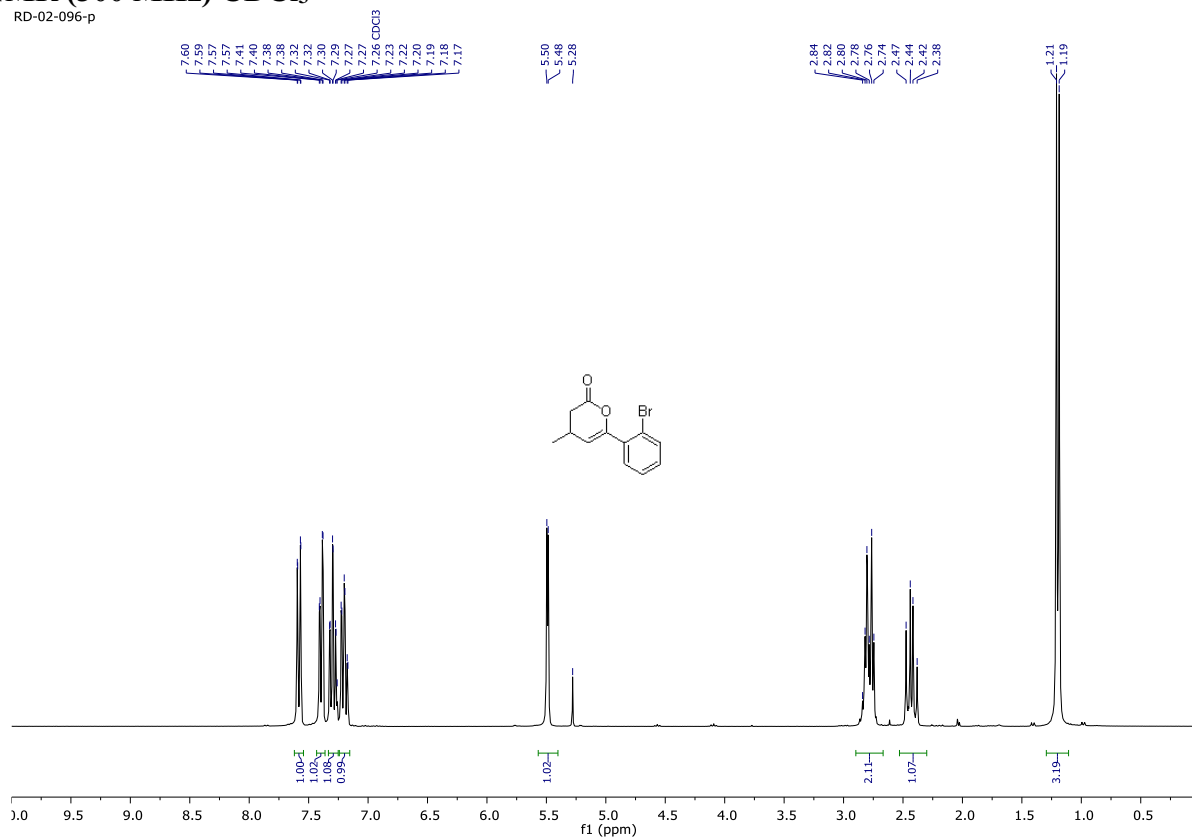
RD-02-080-p-carbone



6-(2-bromophenyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73m)

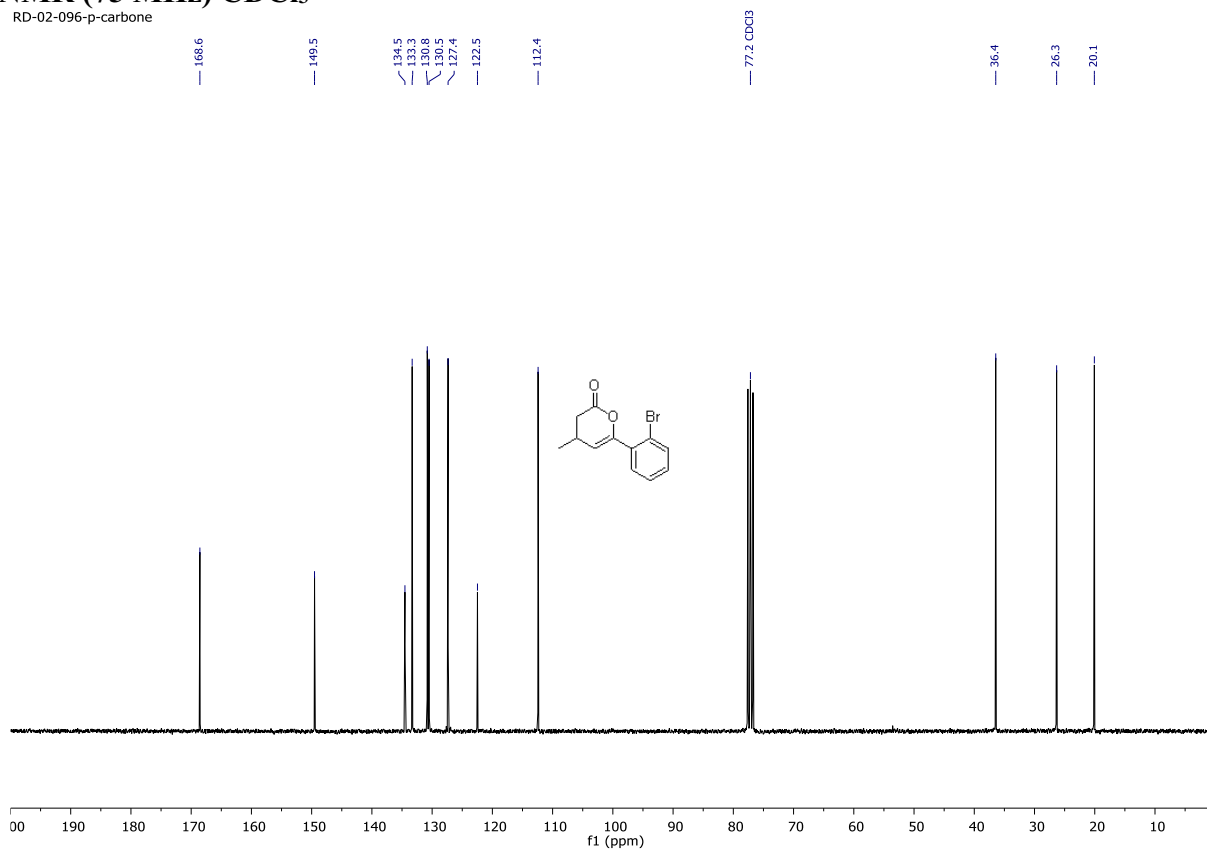
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-096-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

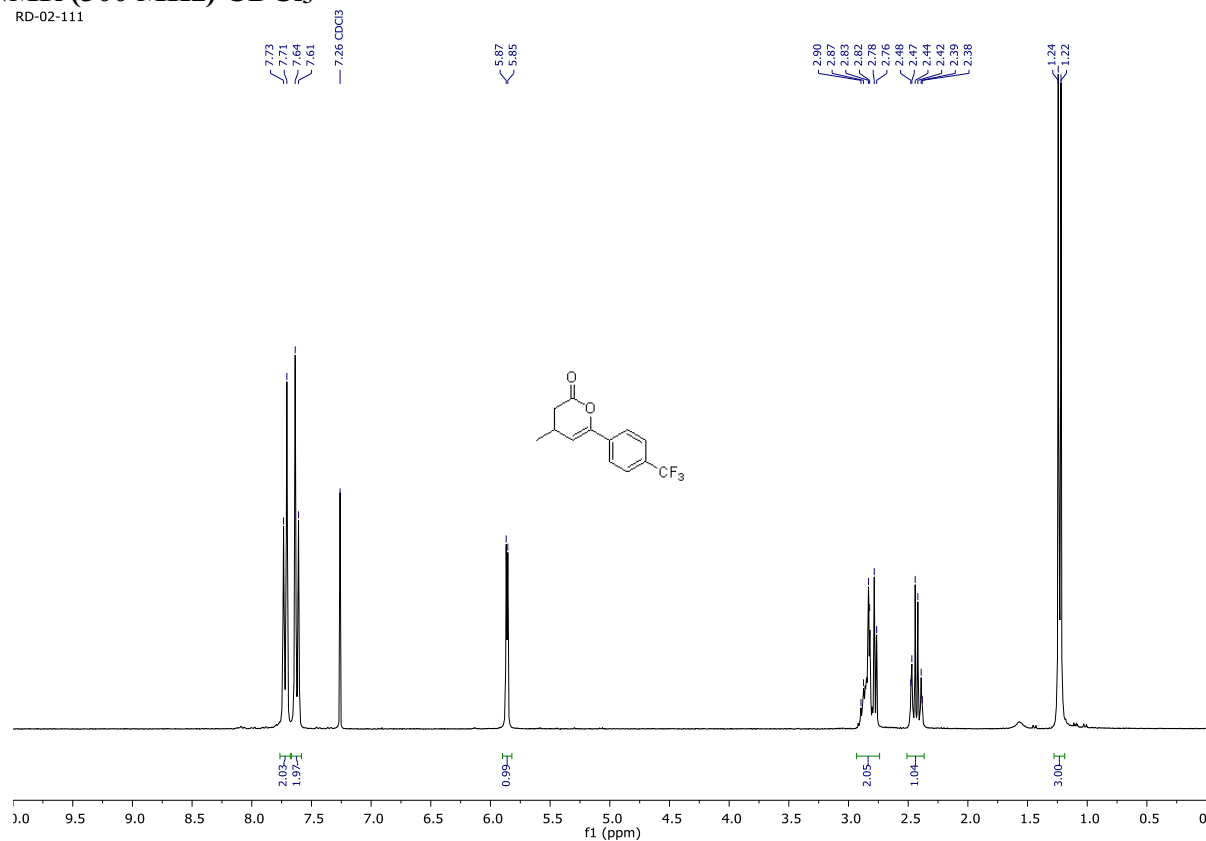
RD-02-096-p-carbone



4-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73o)

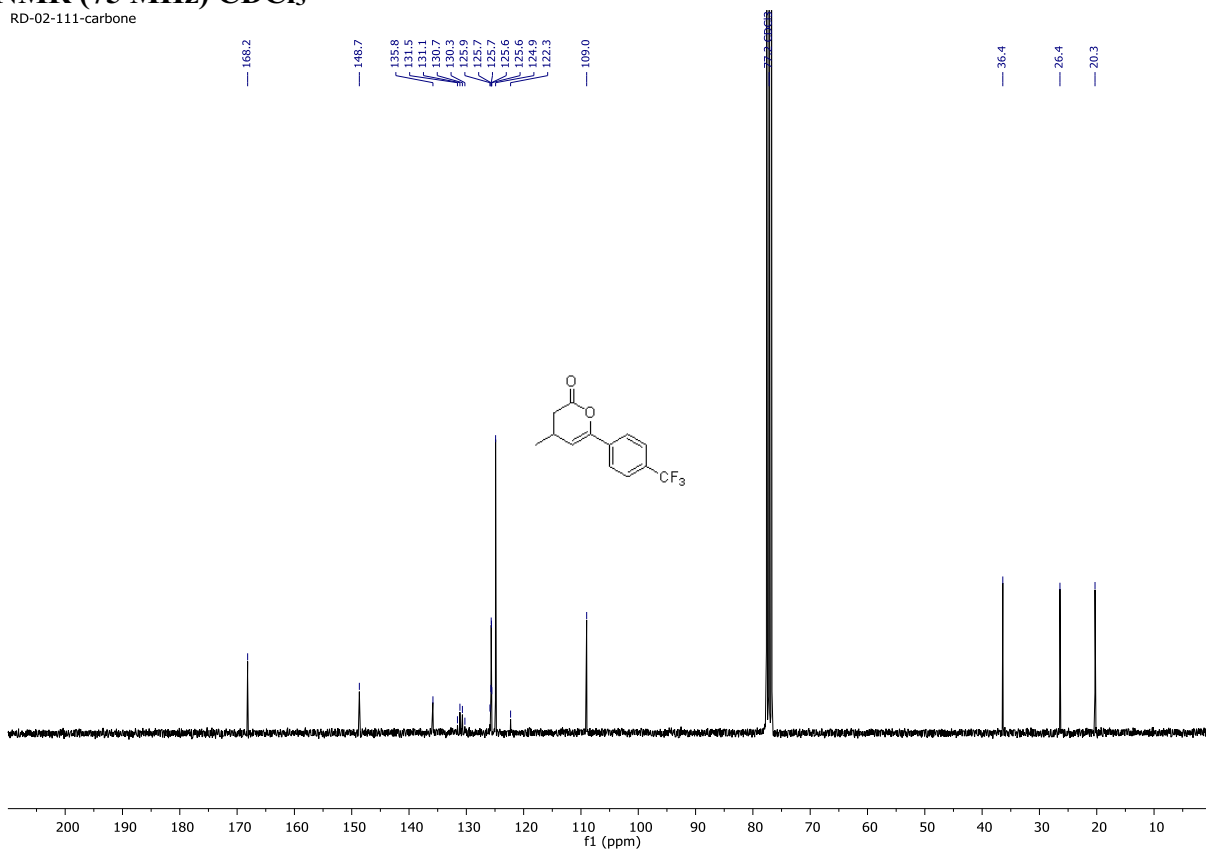
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-111



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

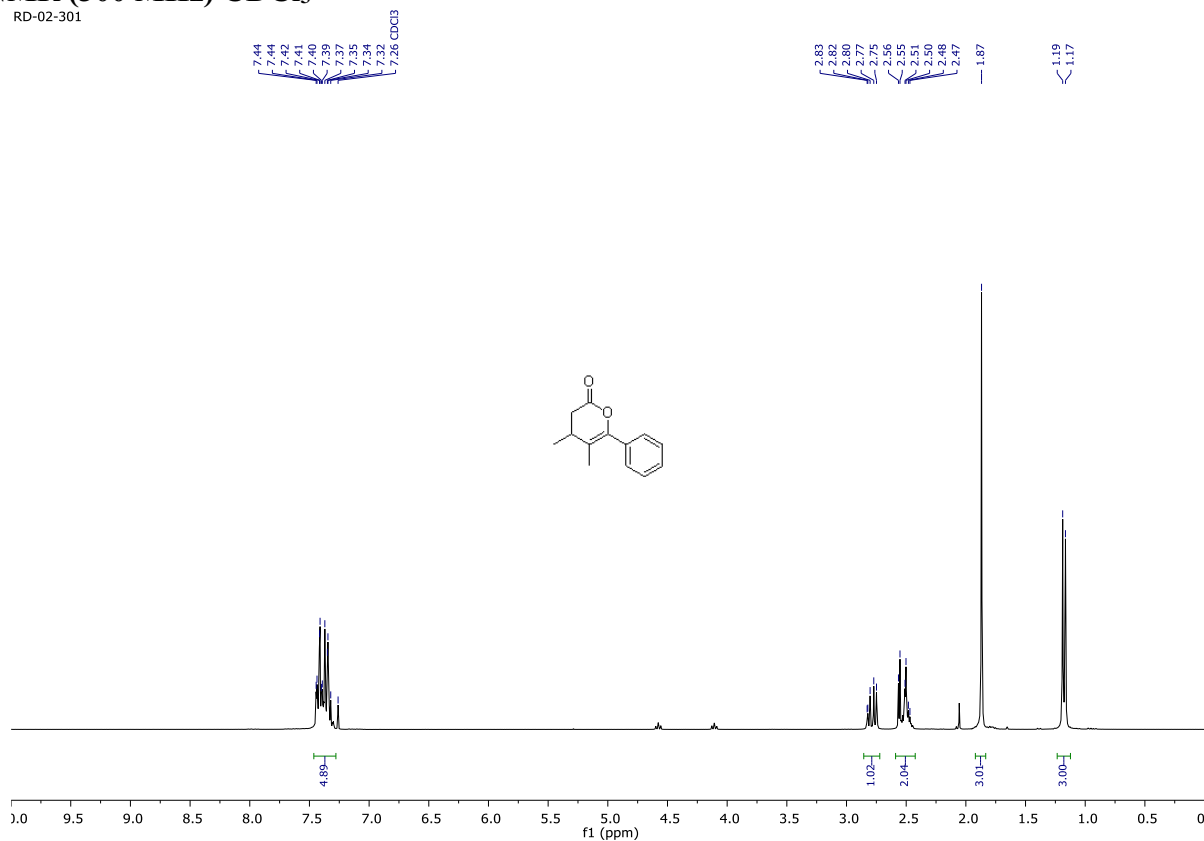
RD-02-111-carbone



4,5-dimethyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73p)

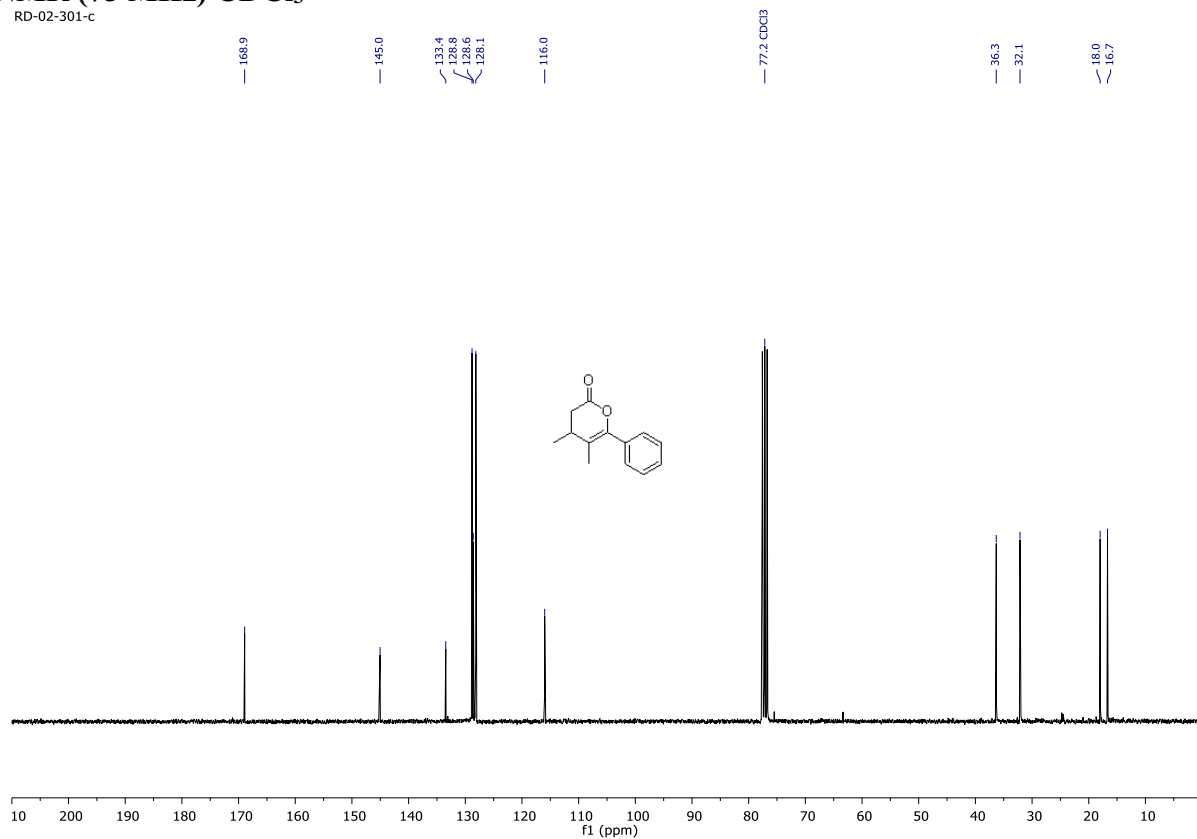
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-301



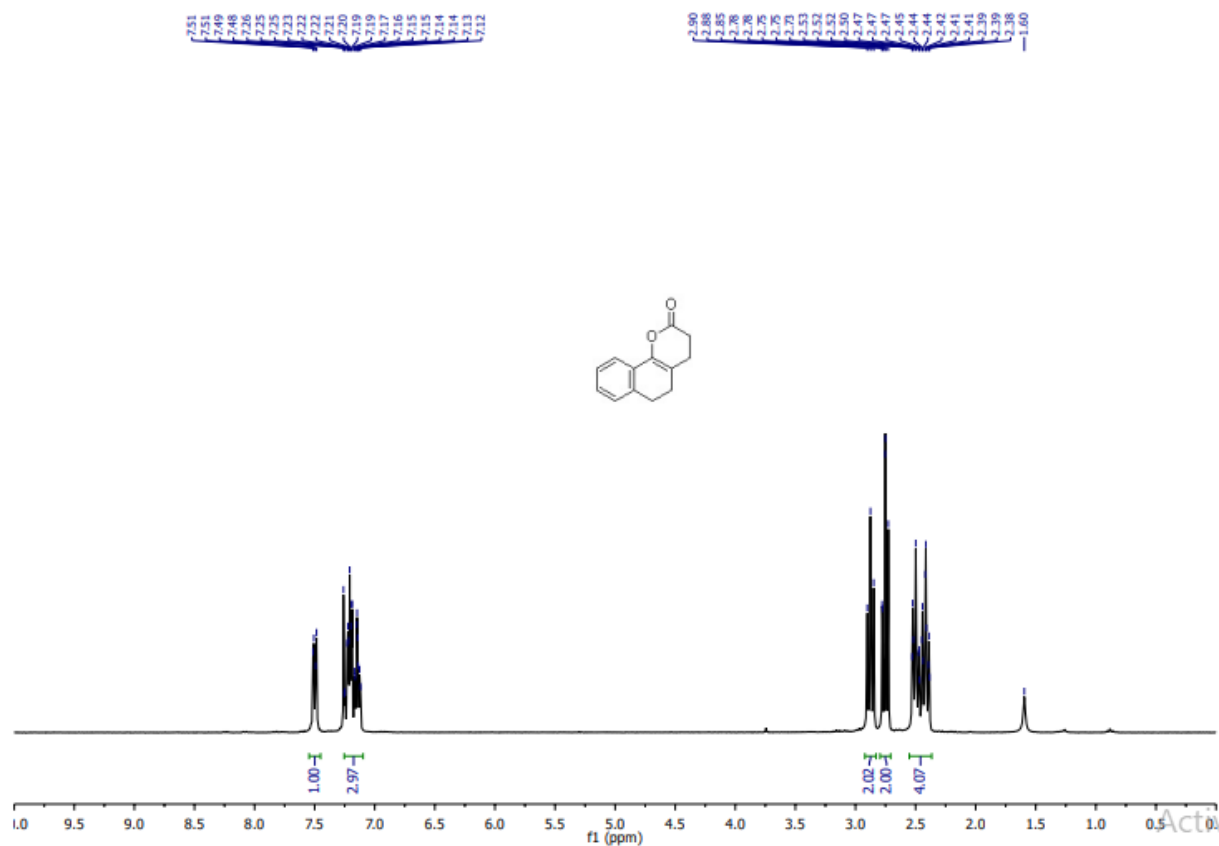
¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

RD-02-301-c

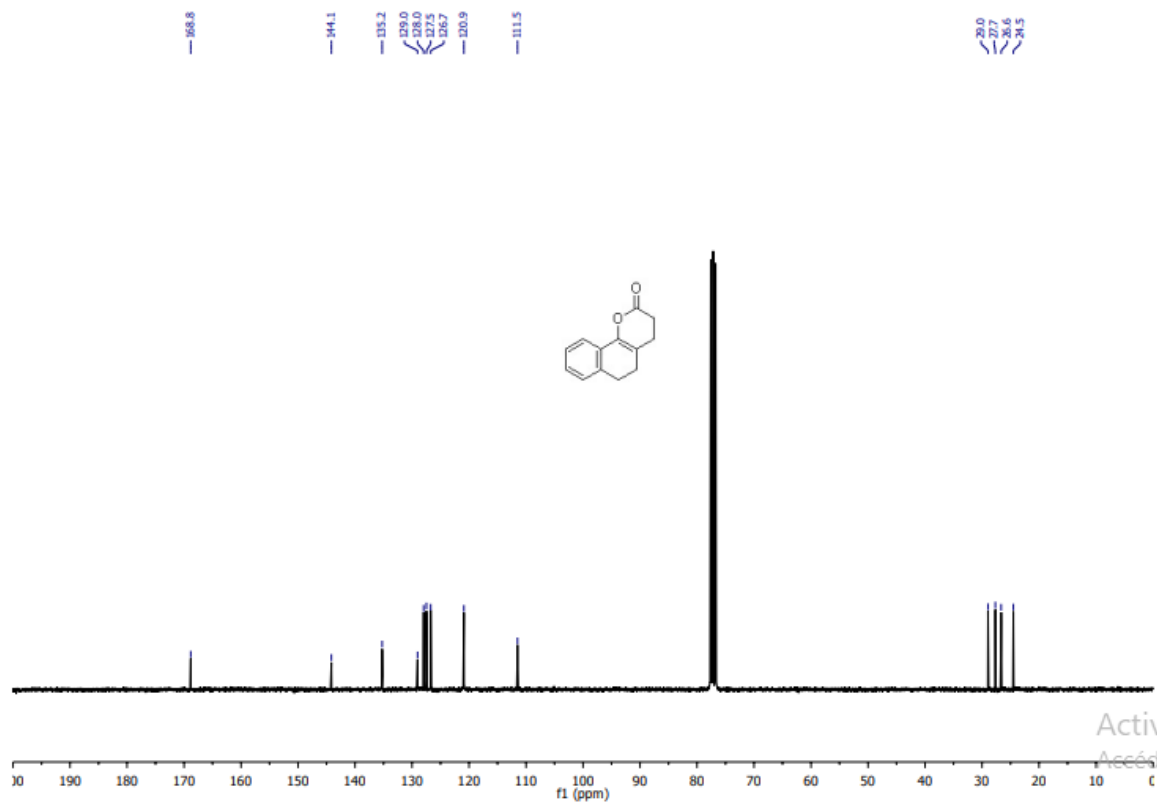


4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[h]chromen-2-one (73r)

^1H NMR (300 MHz) CDCl_3

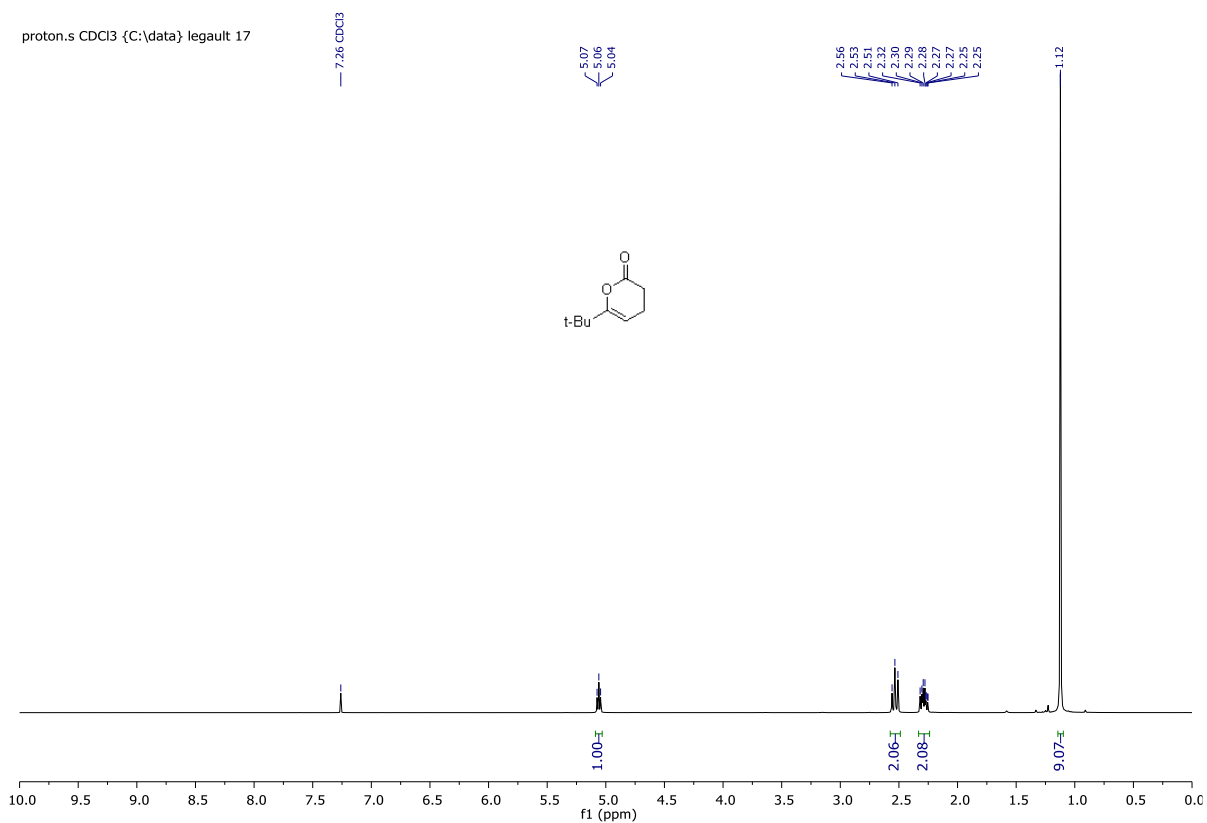


^{13}C NMR (75 MHz) CDCl_3

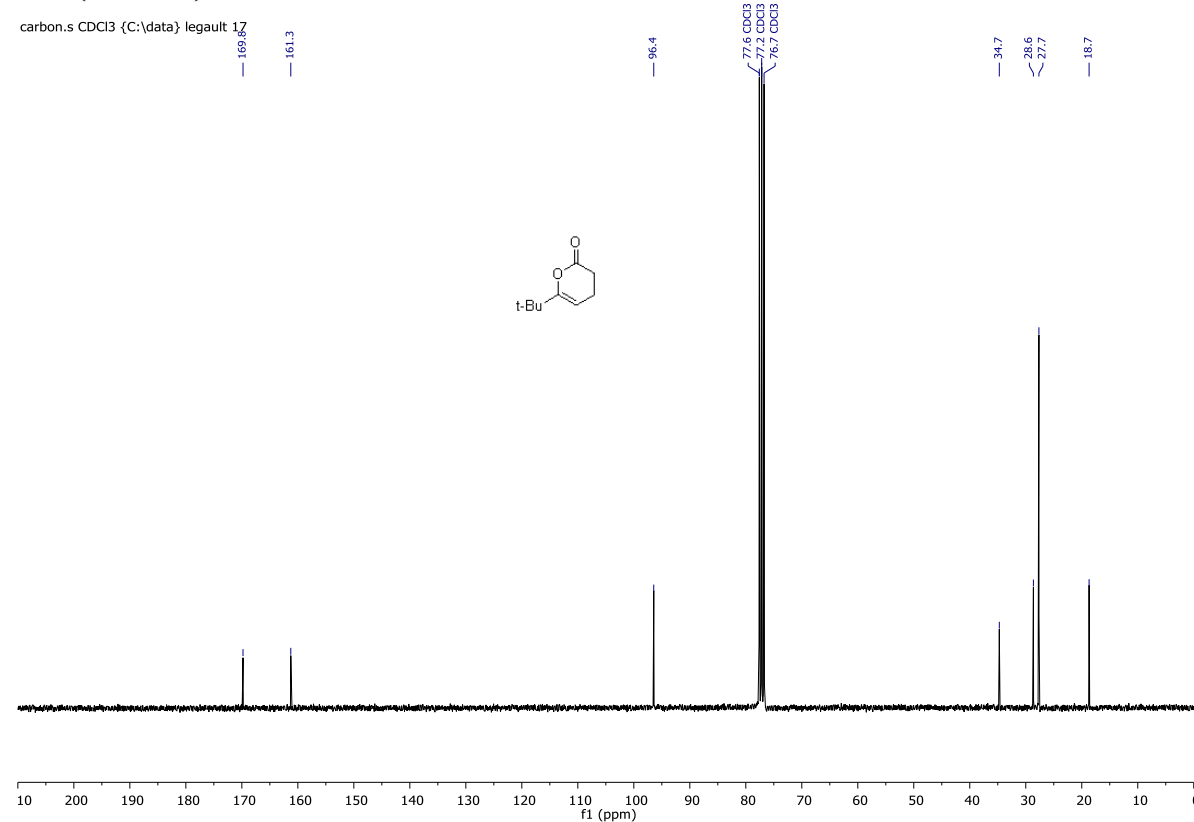


6-(tert-butyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (73s)

¹H NMR (300 MHz) CDCl₃



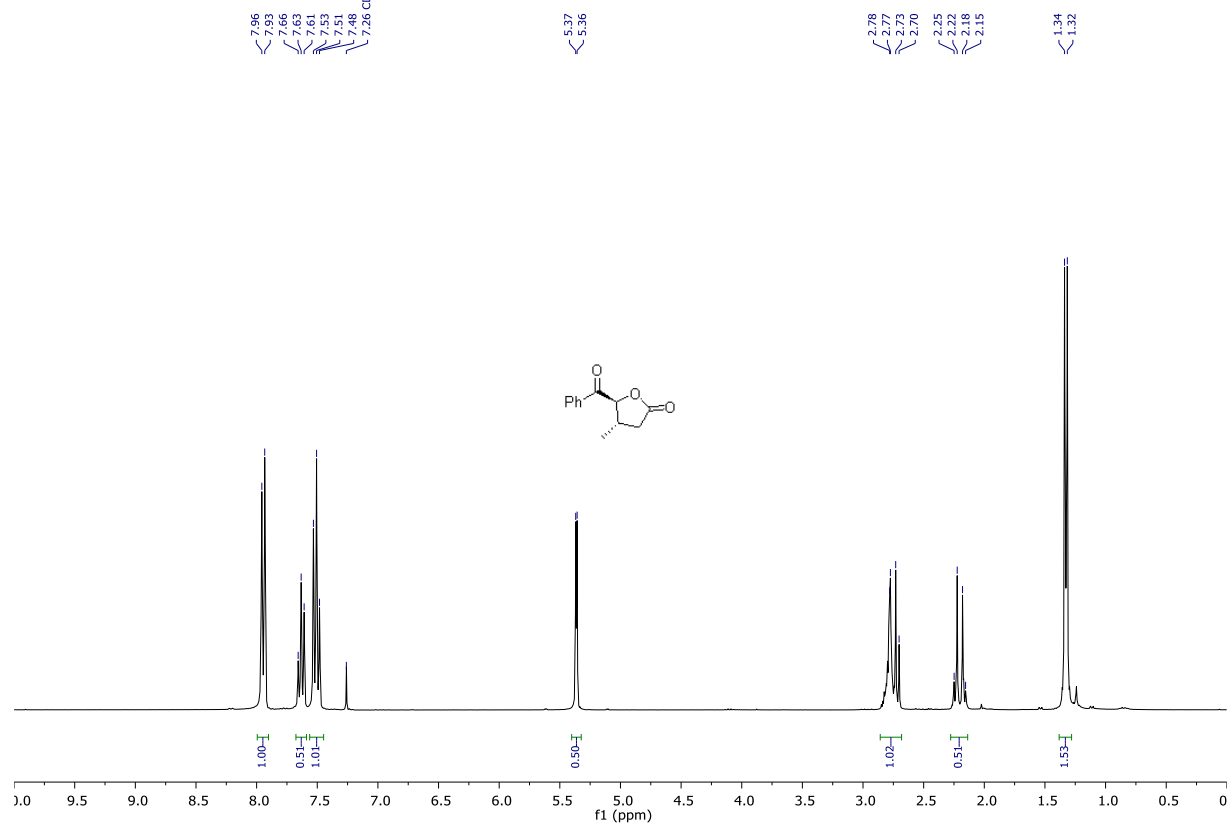
¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃



***trans*-5-benzoyl-4-methyldihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74b)**

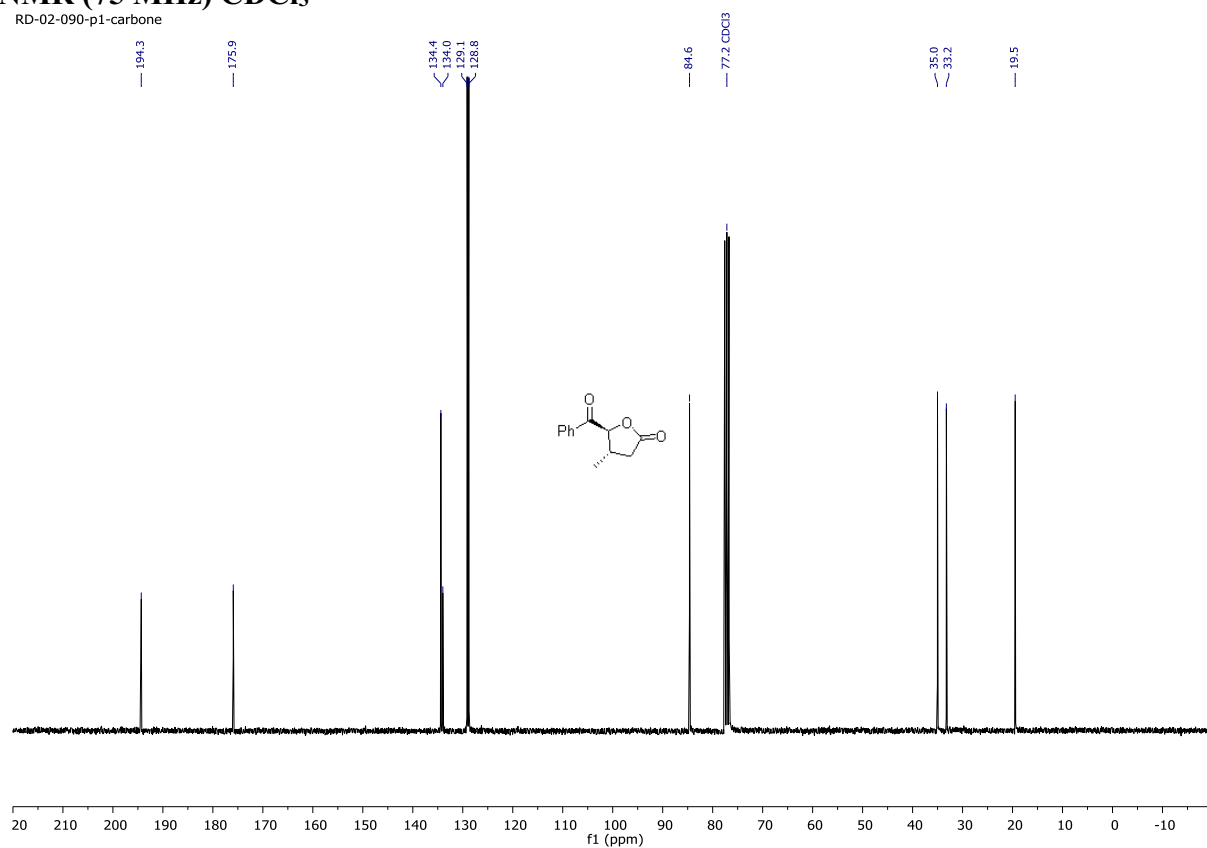
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-090-p1



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

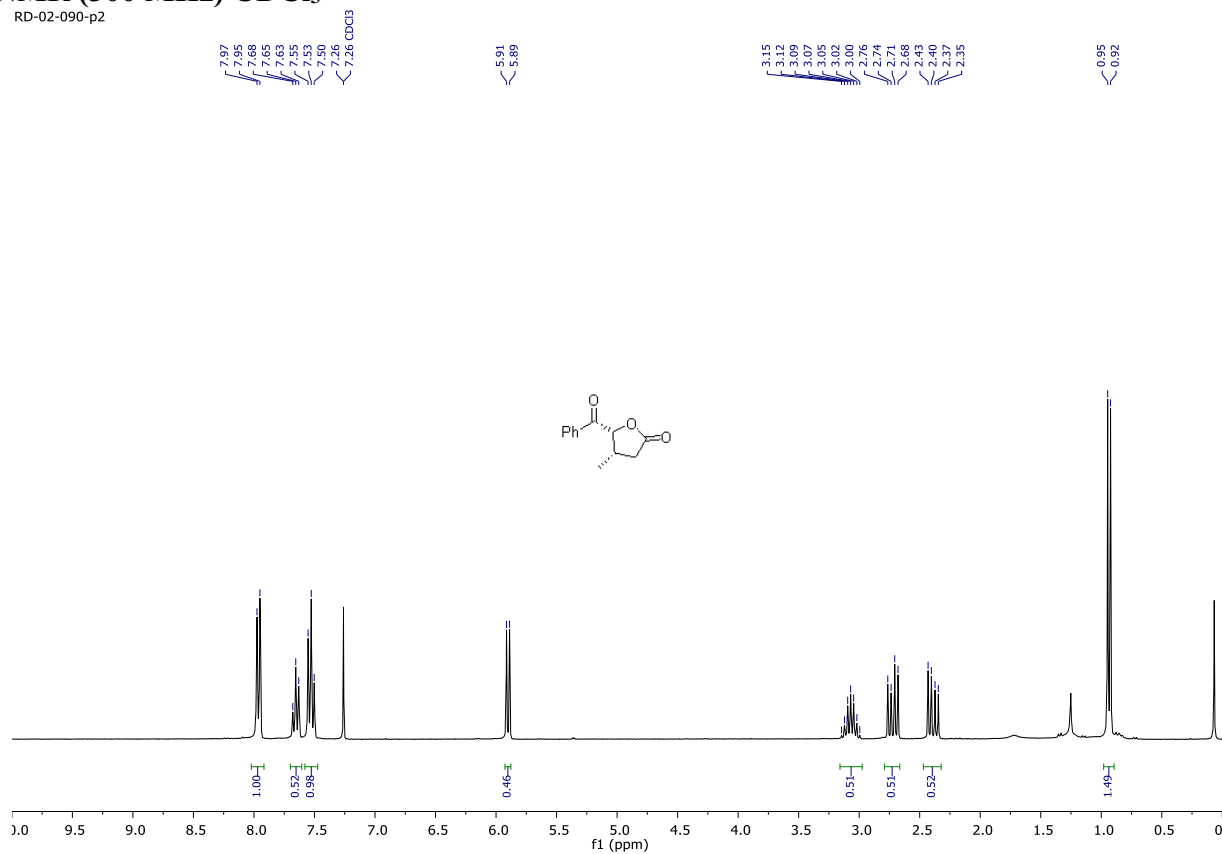
RD-02-090-p1-carbone



***cis*-5-benzoyl-4-methyldihydrofuran-2(3H)-one (*cis*-74b)**

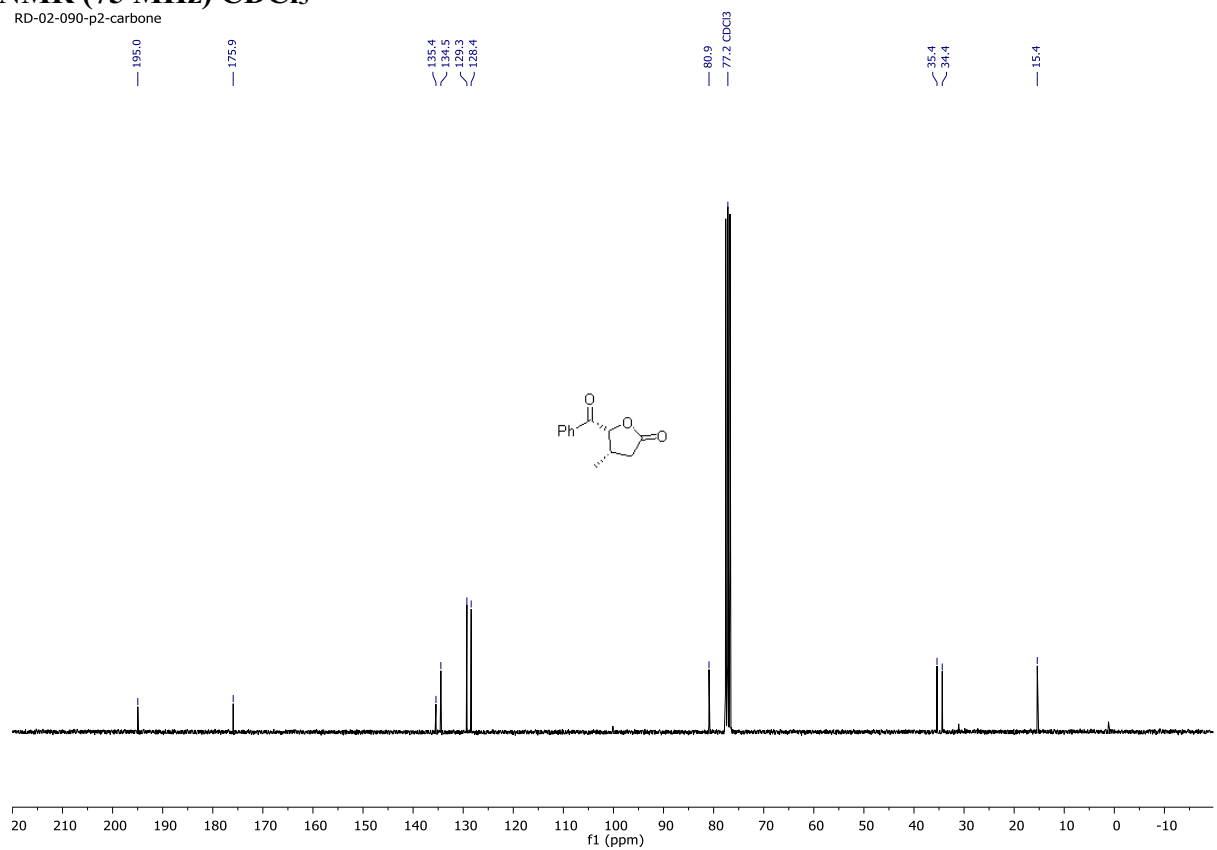
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-090-p2



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

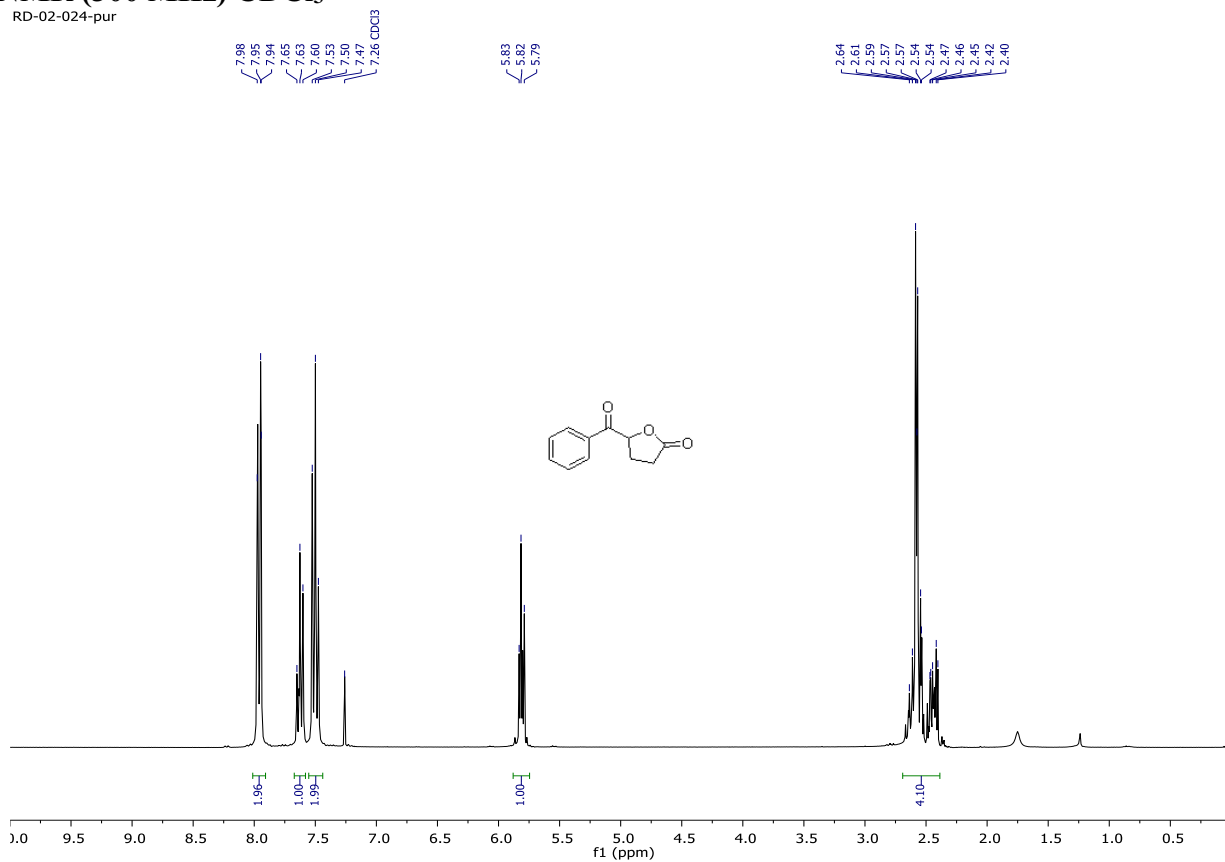
RD-02-090-p2-carbone



5-benzoyldihydrofuran-2(3H)-one (74c)

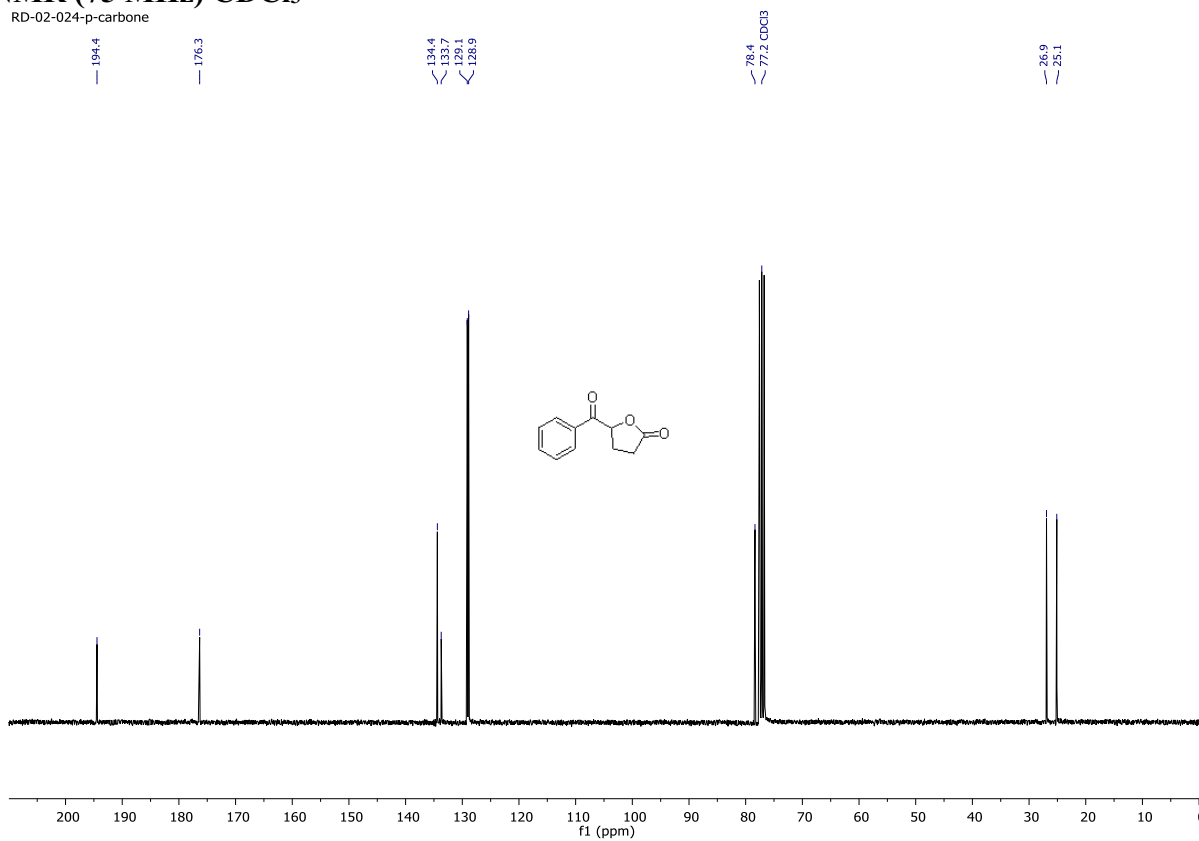
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-024-pur



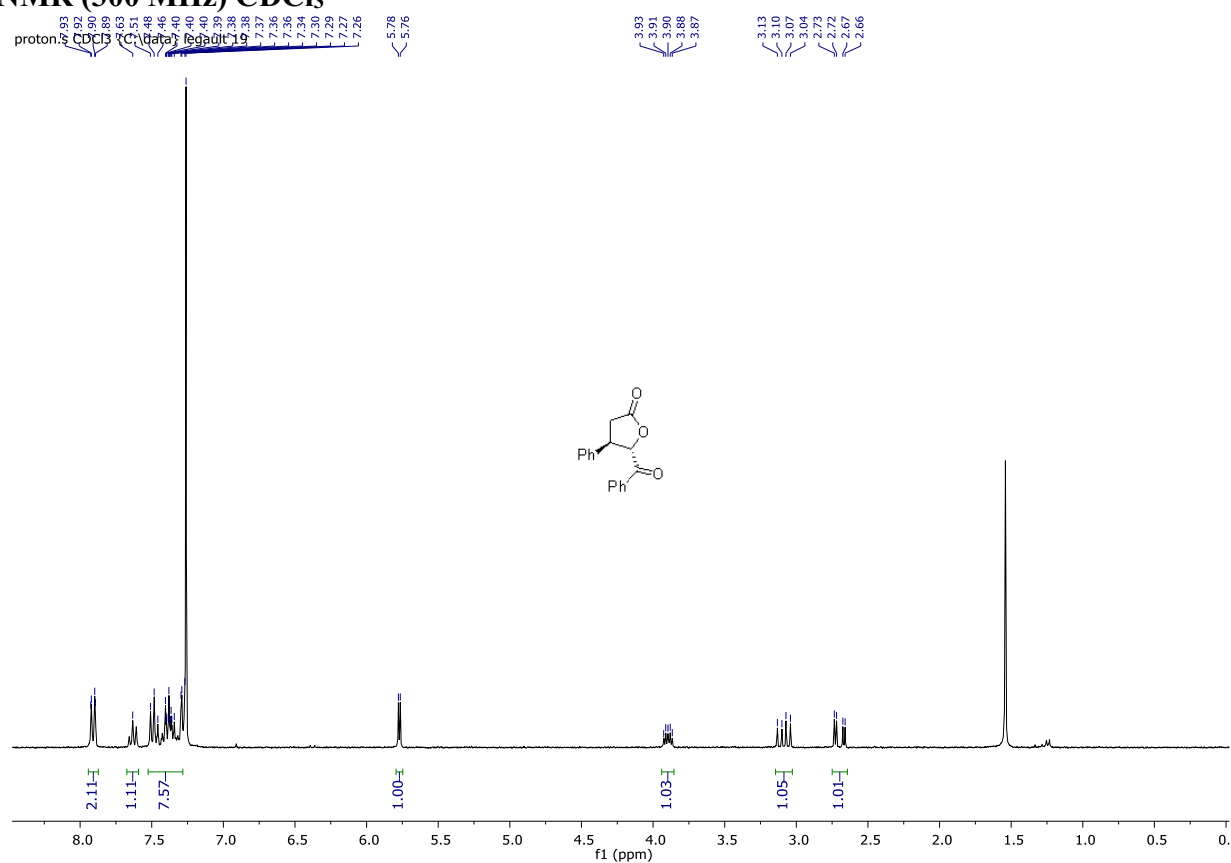
¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

RD-02-024-p-carbone

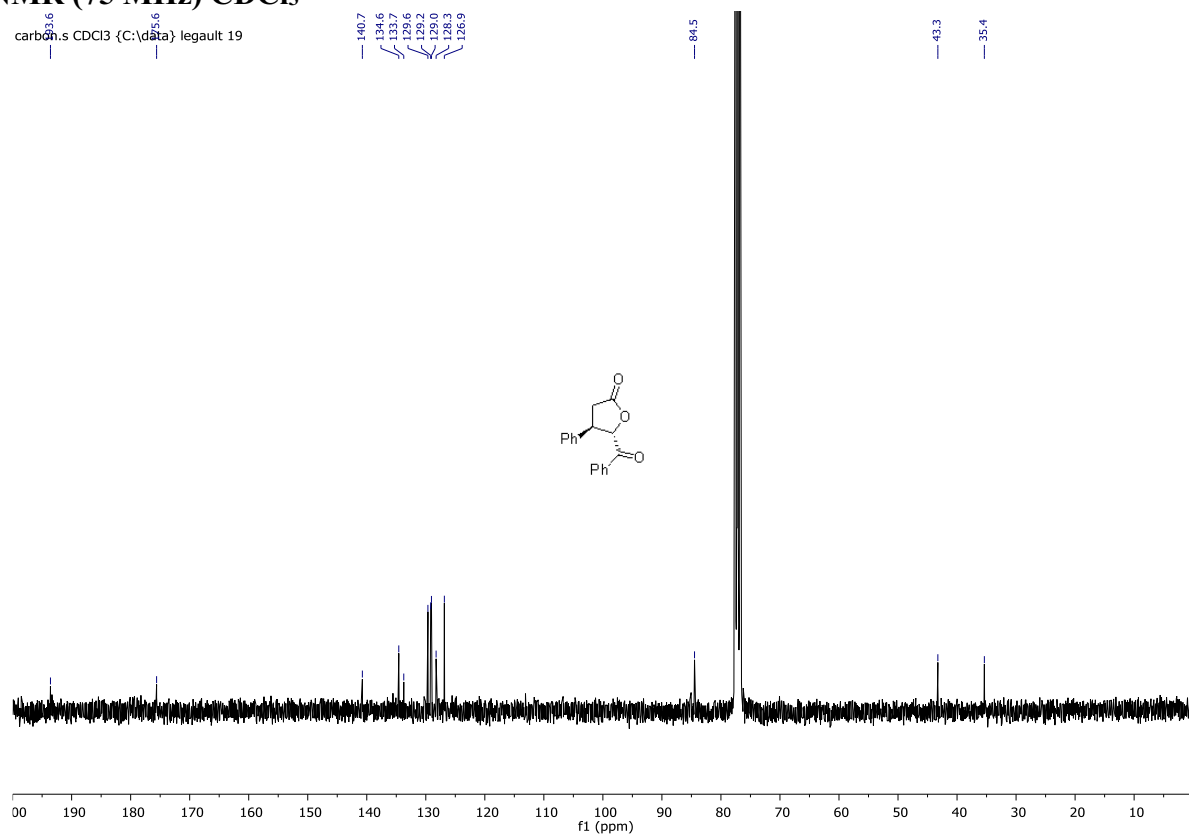


***trans*-5-benzoyl-4-phenyldihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74d)**

¹H NMR (300 MHz) CDCl₃



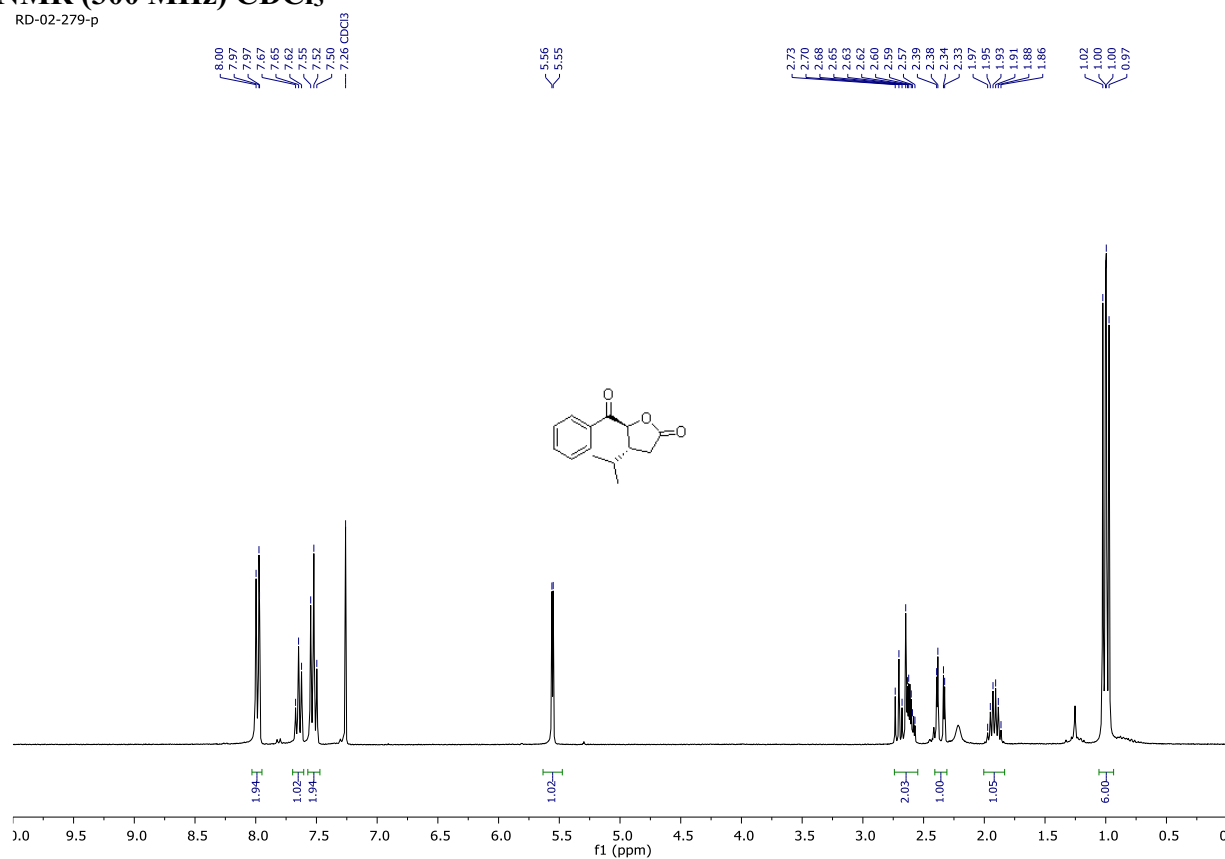
¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃



***trans*-5-benzoyl-4-isopropyl-dihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74e)**

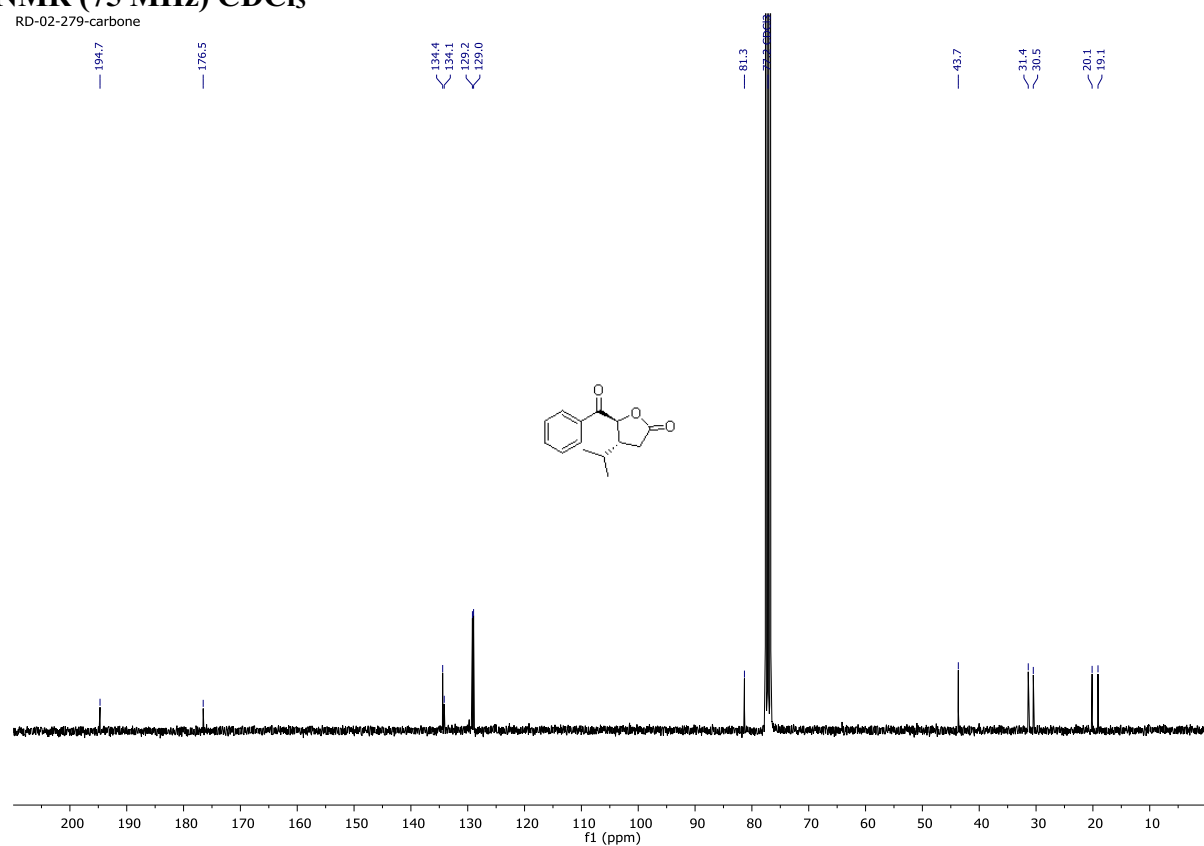
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-279-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

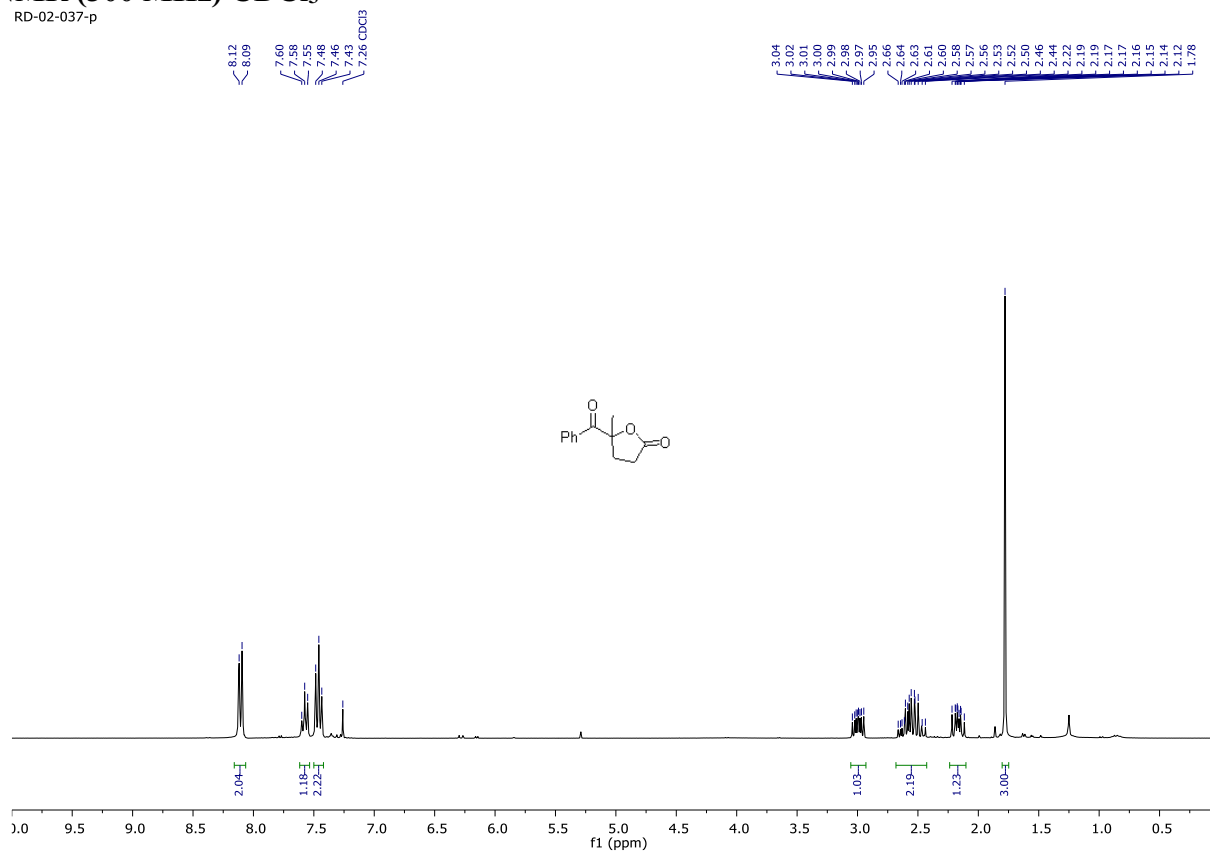
RD-02-279-carbone



5-benzoyl-5-methyldihydrofuran-2(3H)-one (74f)

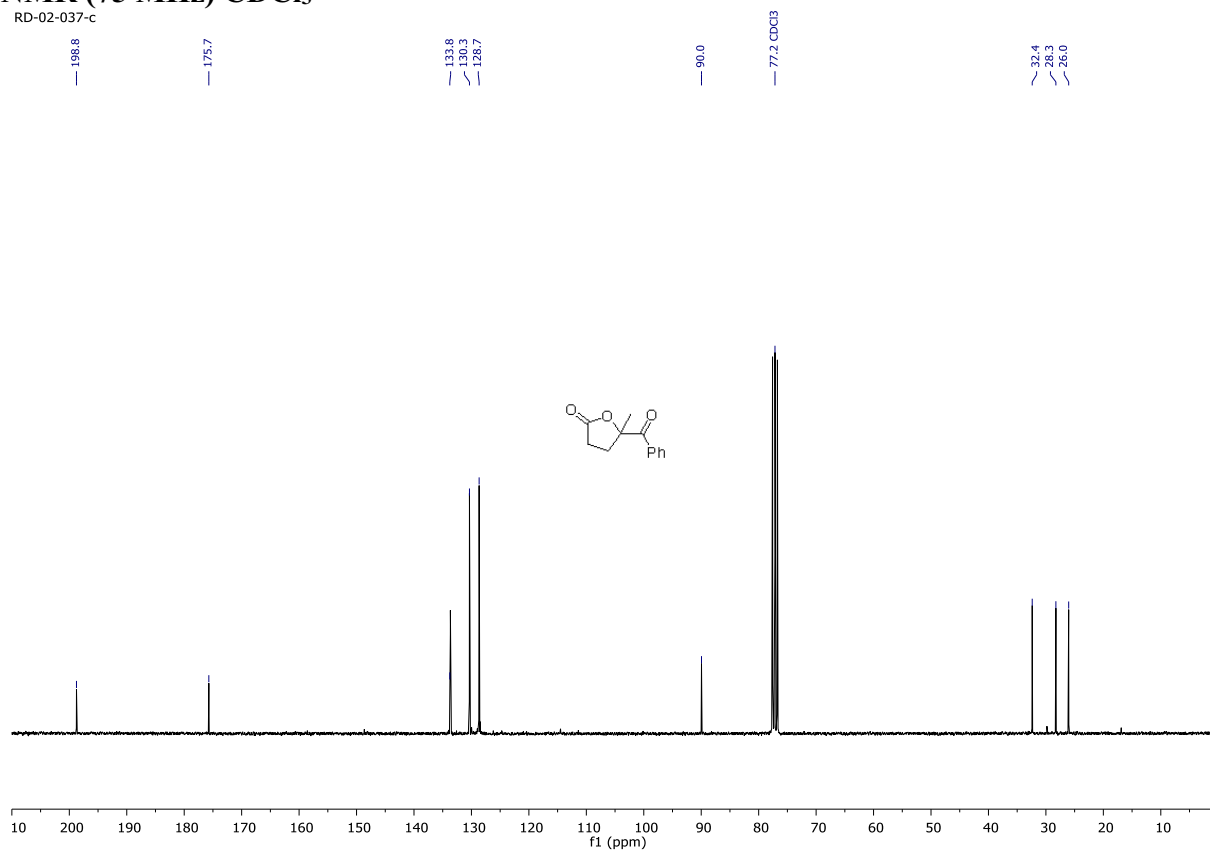
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-037-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

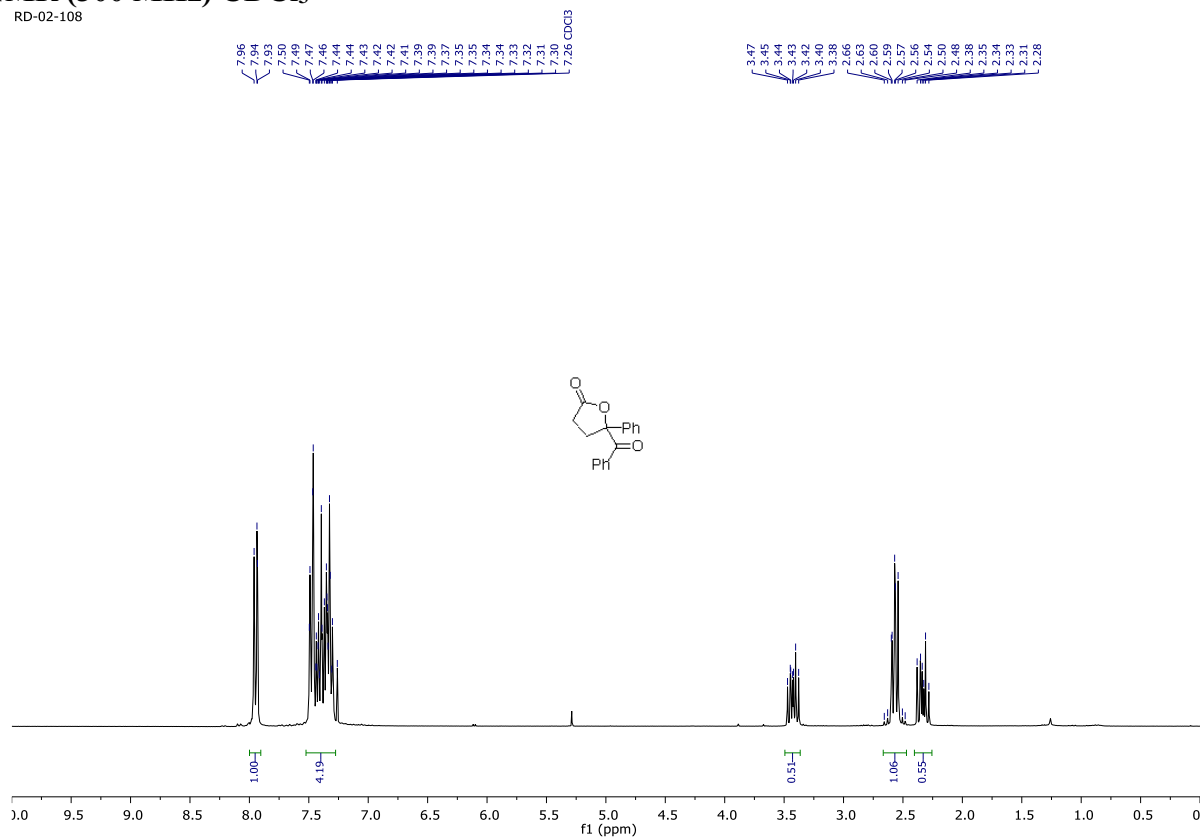
RD-02-037-c



5-benzoyl-5-phenyldihydrofuran-2(3H)-one (74g)

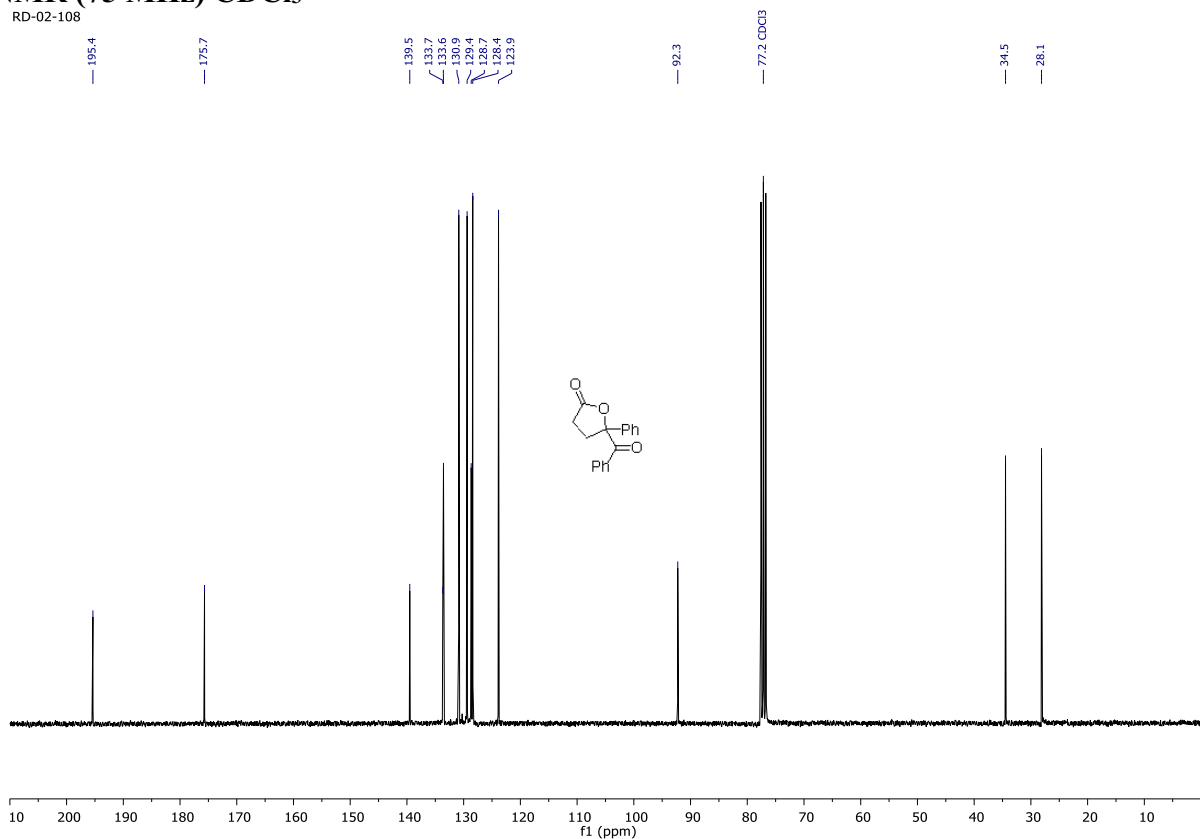
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-108



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

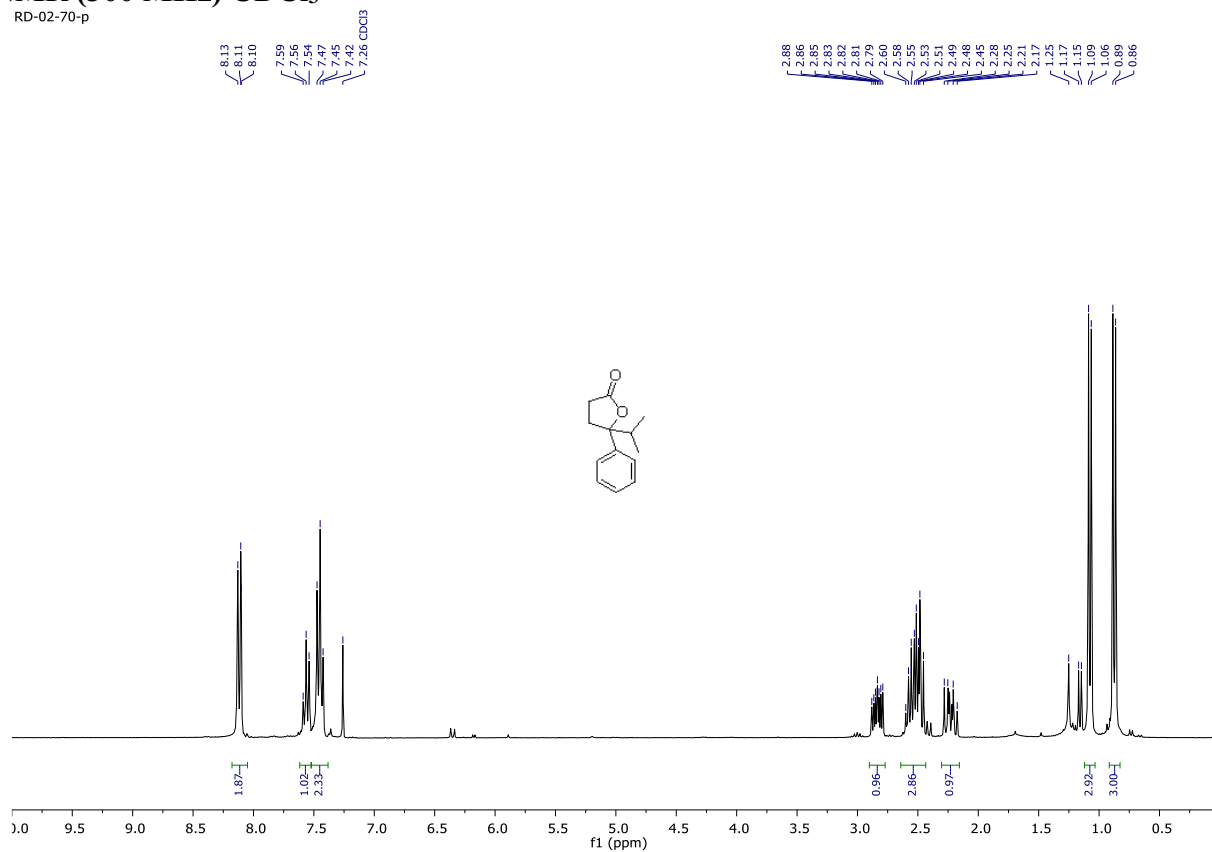
RD-02-108



5-benzoyl-5-isopropyldihydrofuran-2(3H)-one (74h)

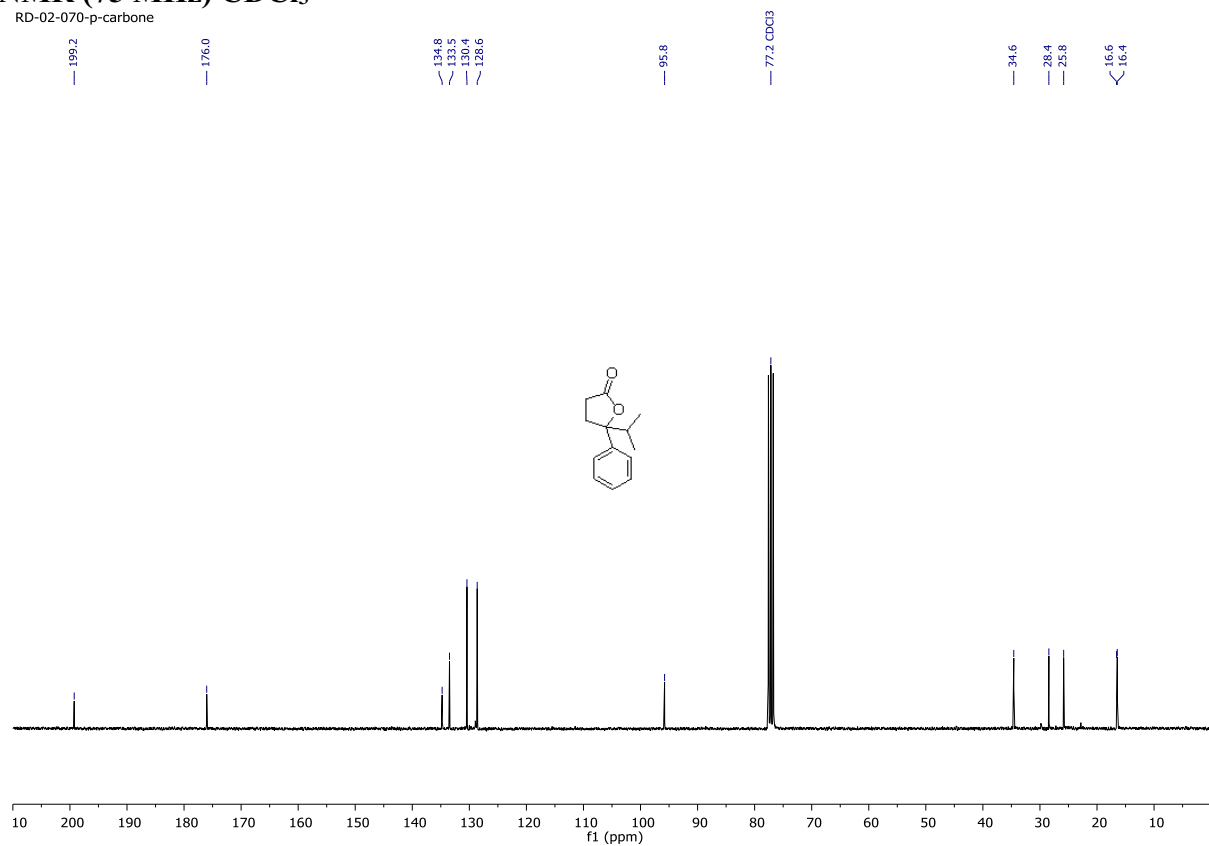
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-70-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

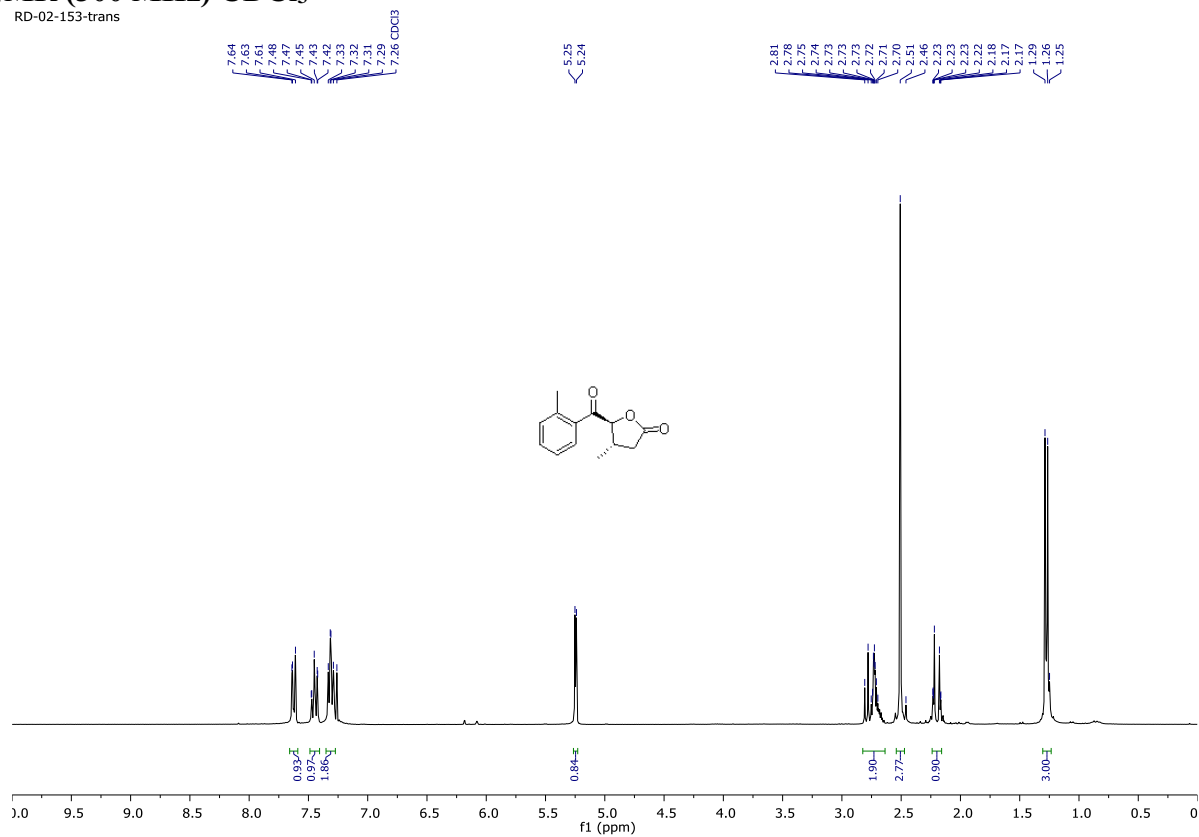
RD-02-070-p-carbone



***trans*-4-methyl-5-(2-methylbenzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74i)**

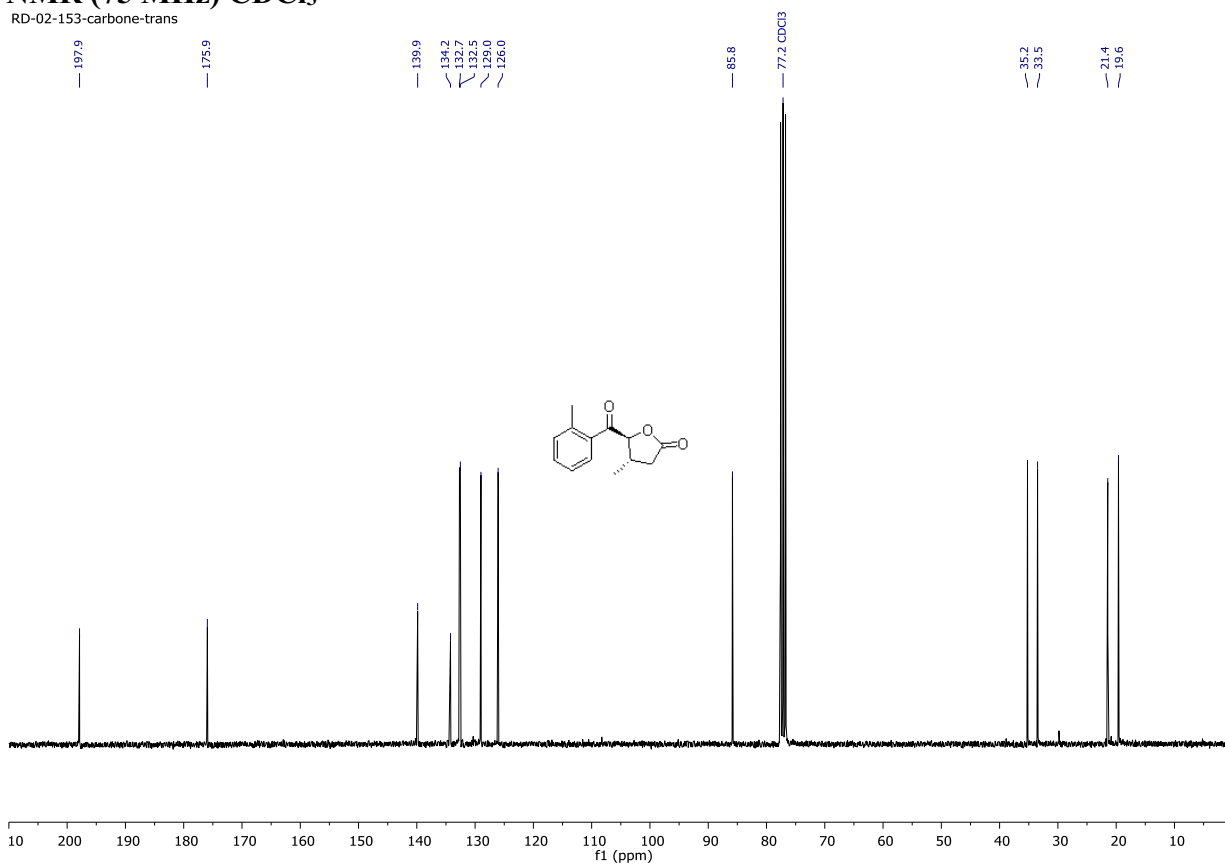
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-153-trans



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

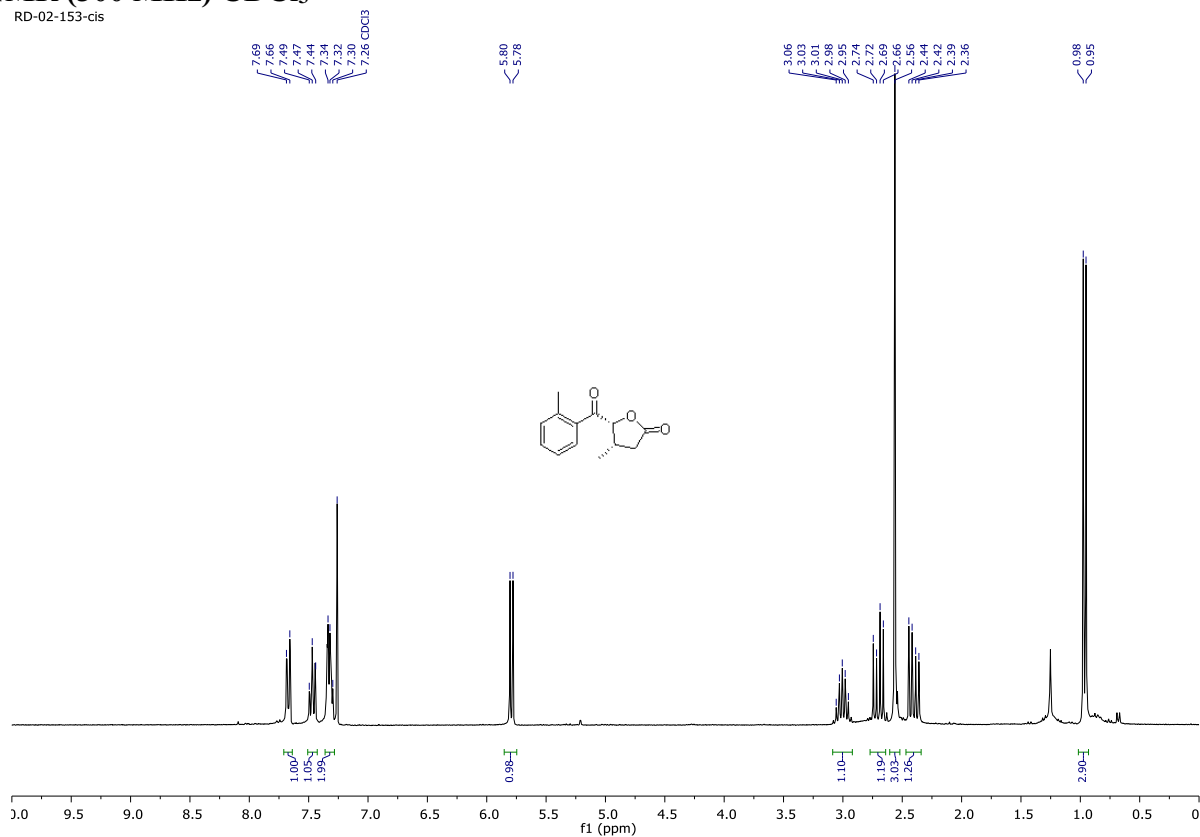
RD-02-153-carbone-trans



***cis*-4-methyl-5-(2-methylbenzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*cis*-74i)**

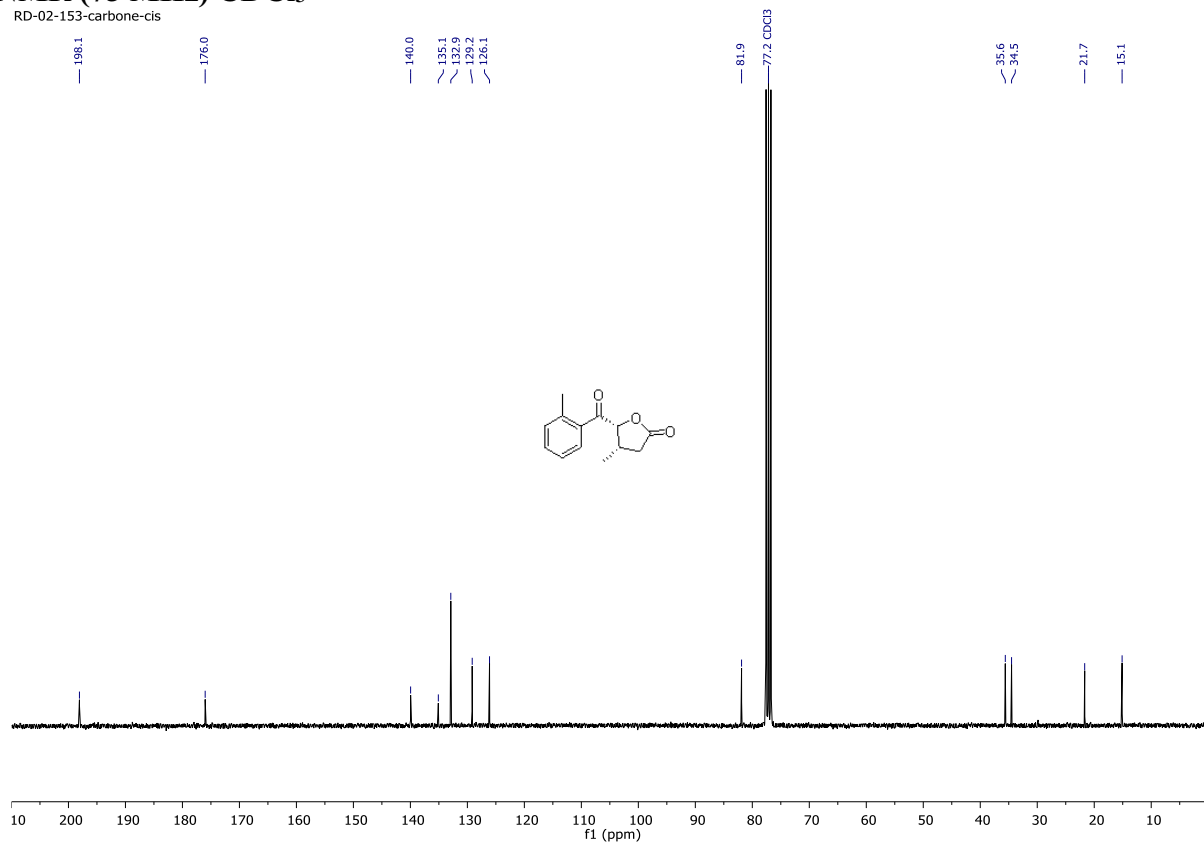
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-153-cis



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

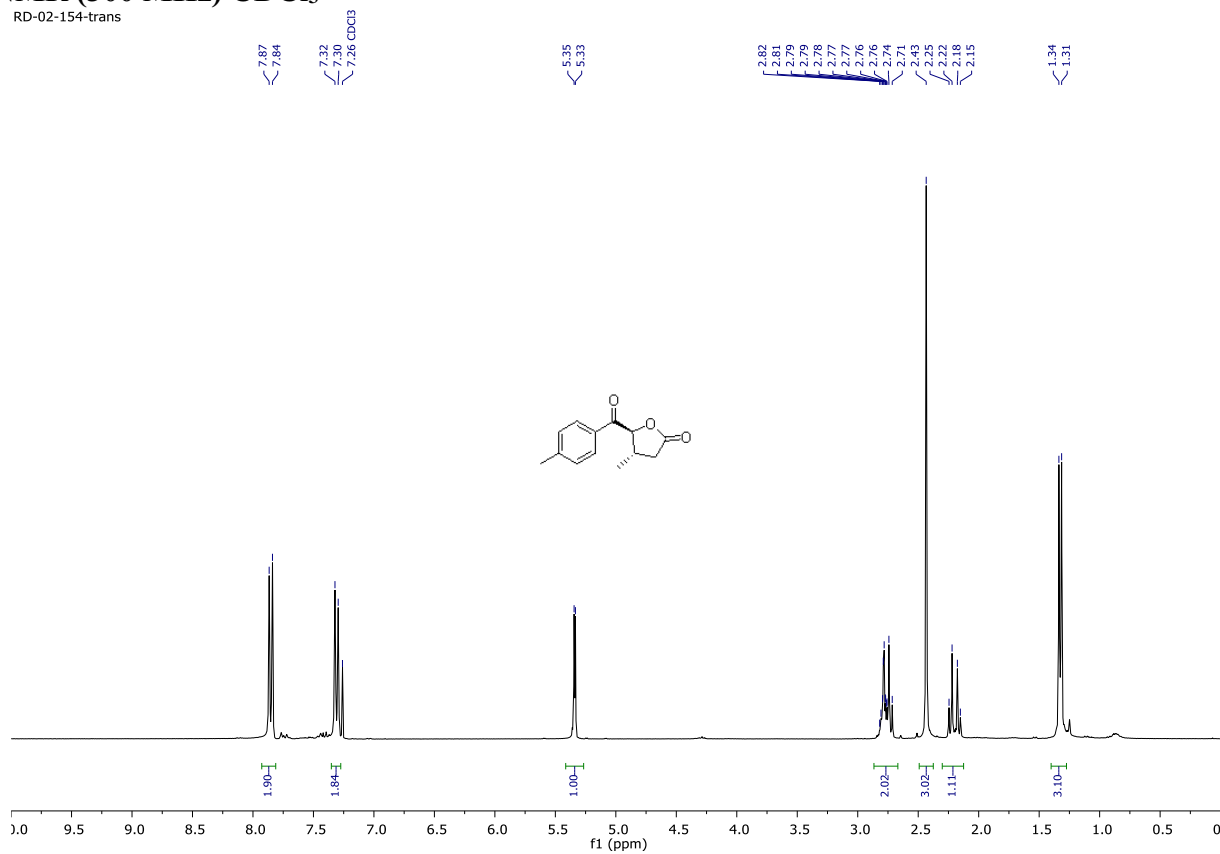
RD-02-153-carbone-cis



***trans*-4-methyl-5-(4-methylbenzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74j)**

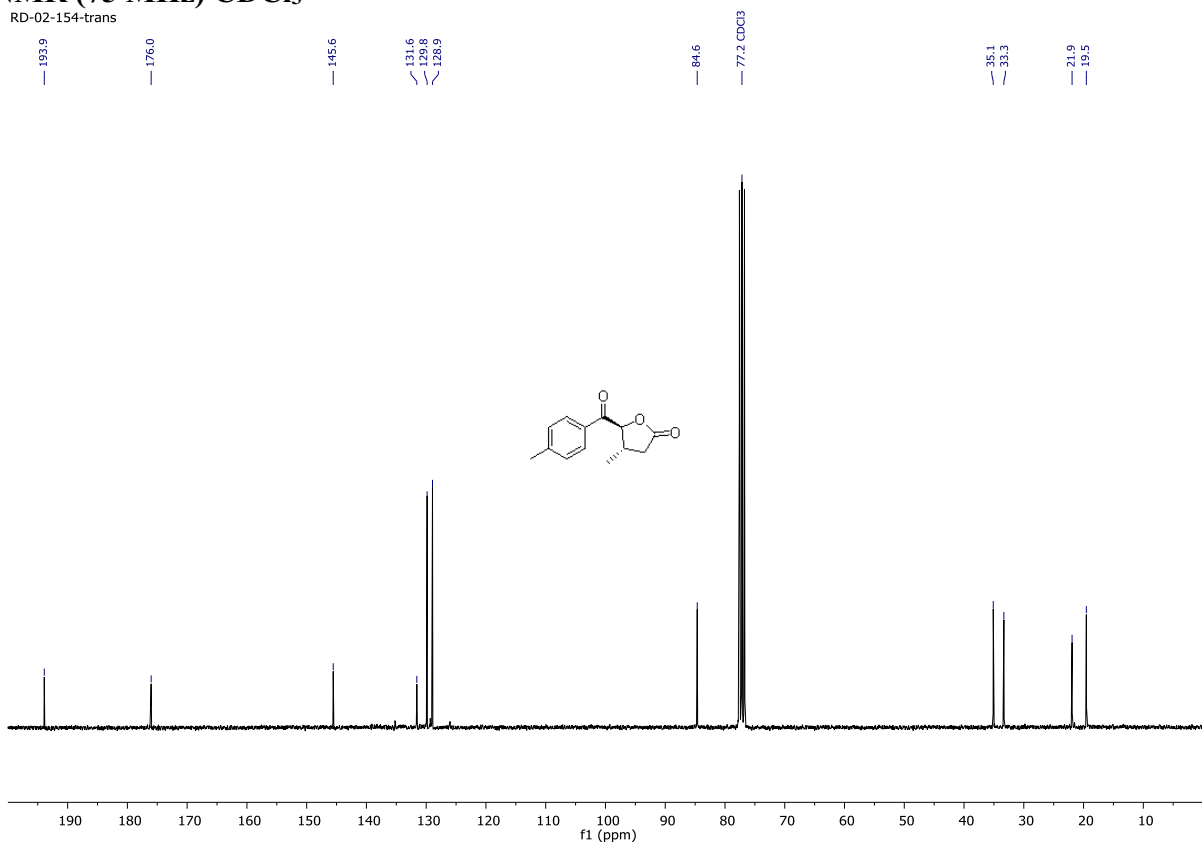
^1H NMR (300 MHz) CDCl_3

RD-02-154-trans



^{13}C NMR (75 MHz) CDCl_3

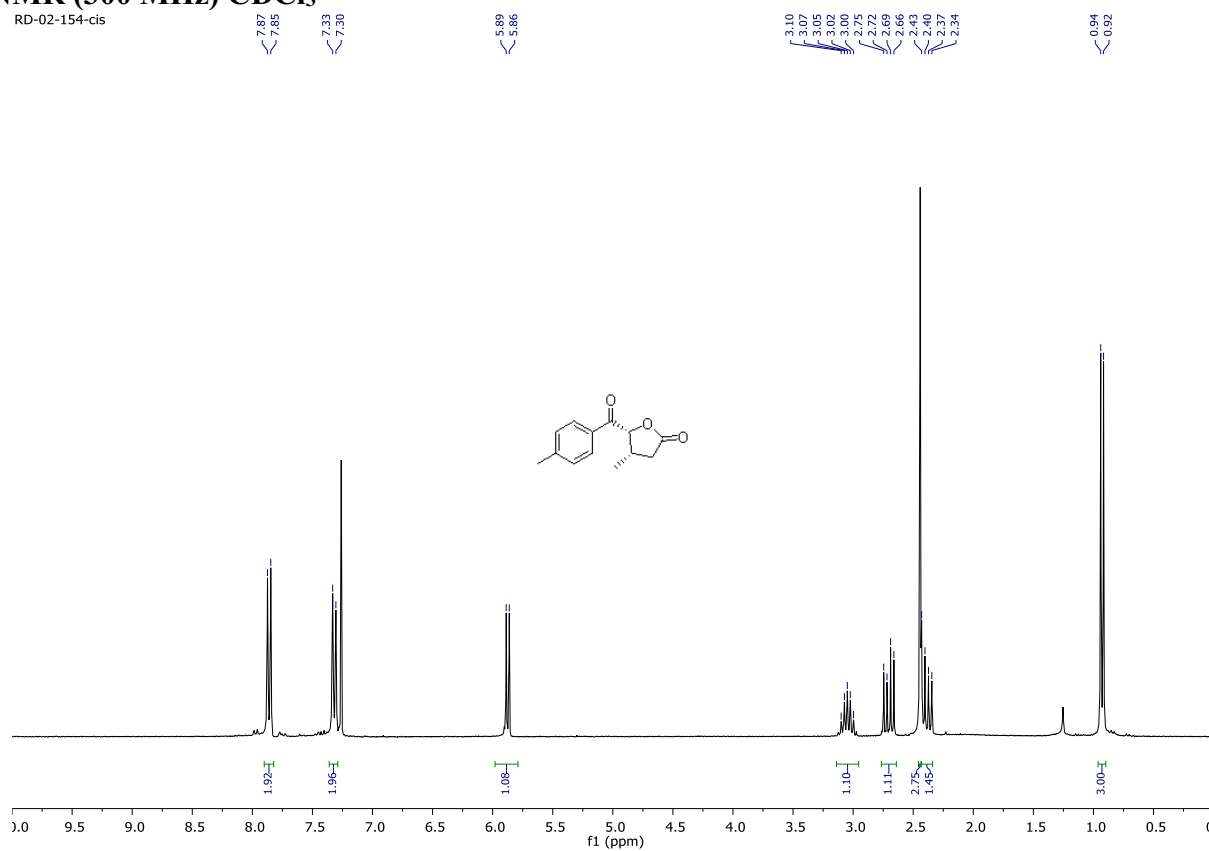
RD-02-154-trans



***cis*-4-methyl-5-(4-methylbenzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*cis*-74j)**

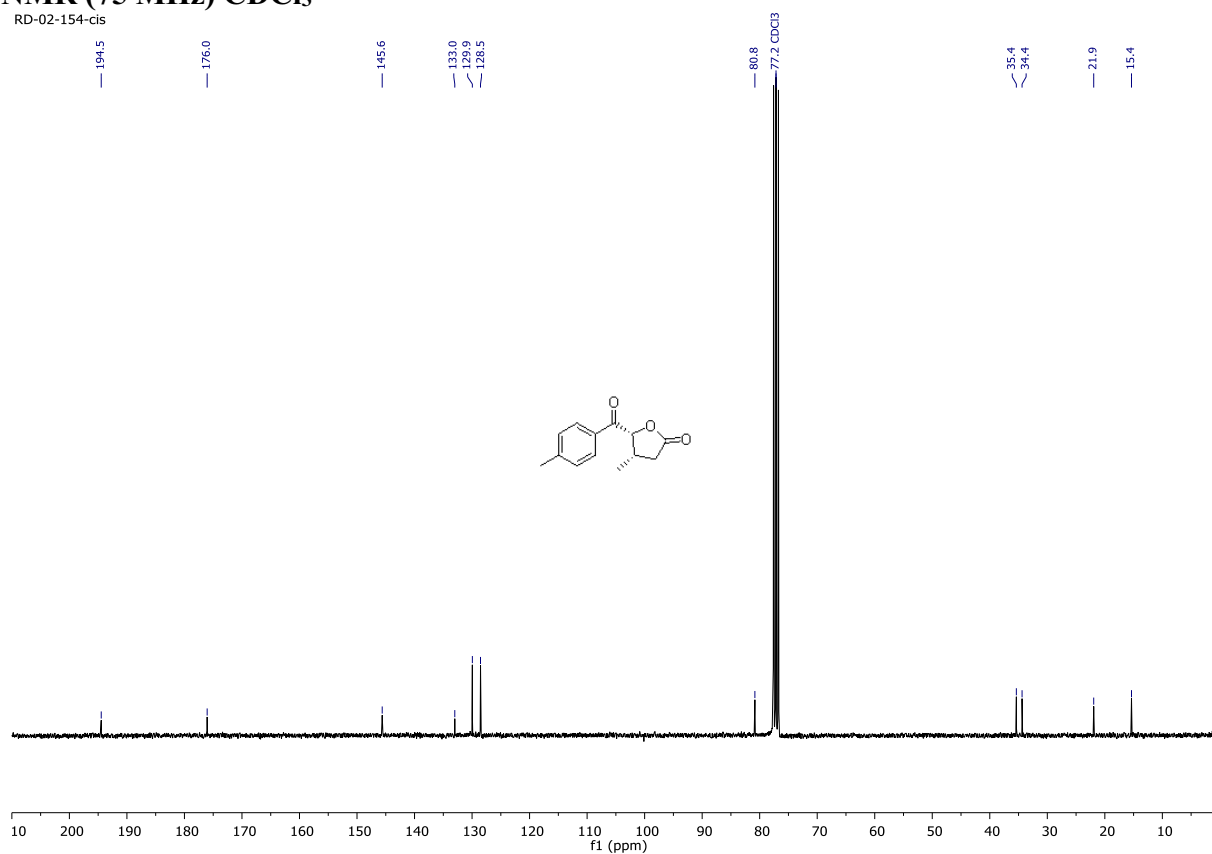
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-154-cis



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

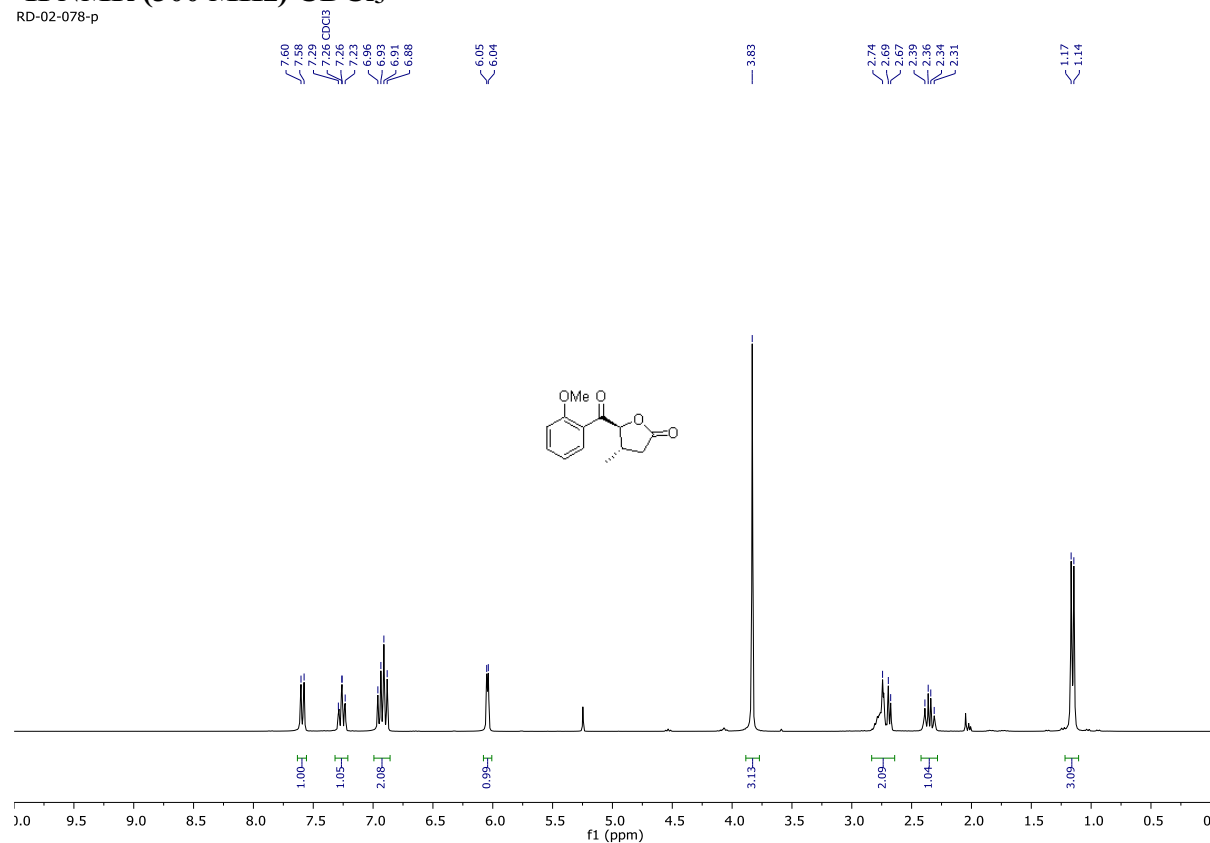
RD-02-154-cis



***trans*-5-(2-methoxybenzoyl)-4-methyldihydrofuran-2(3H)-one (trans-74k)**

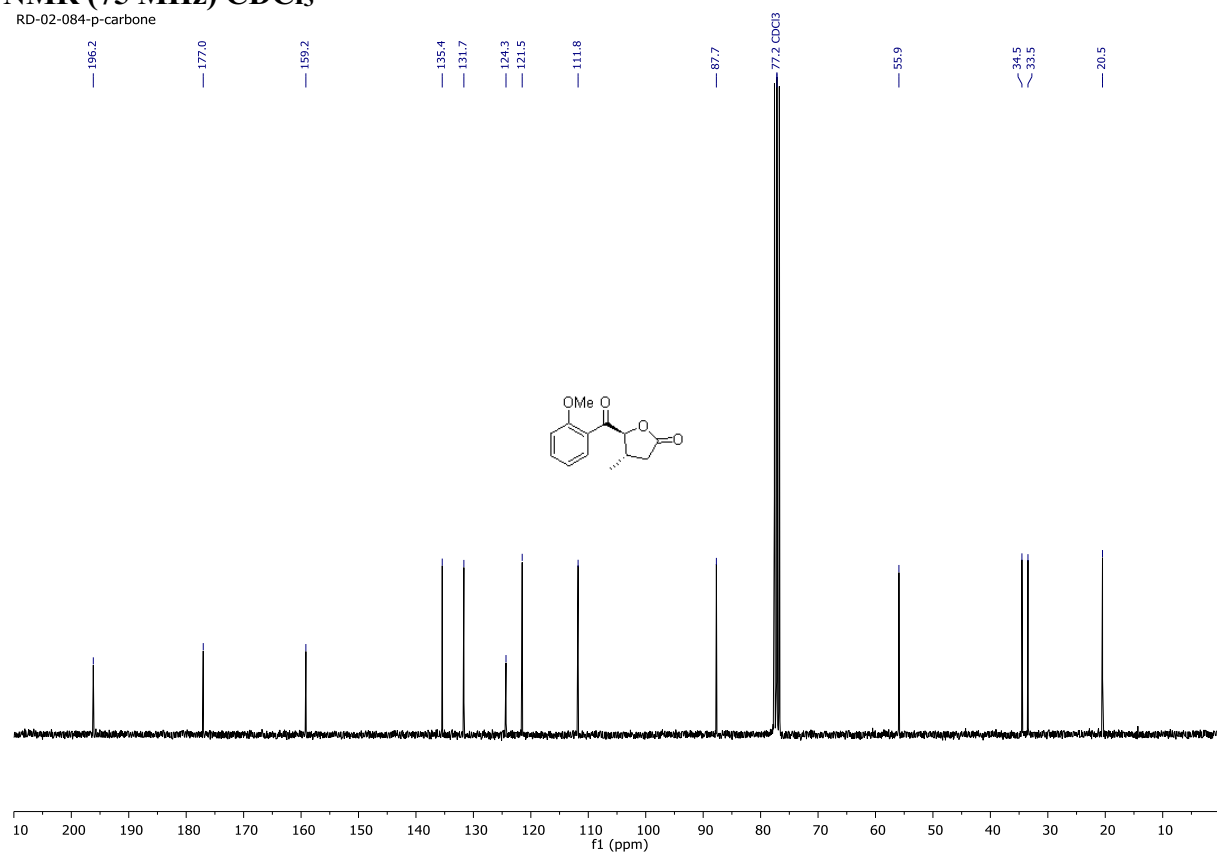
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-078-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

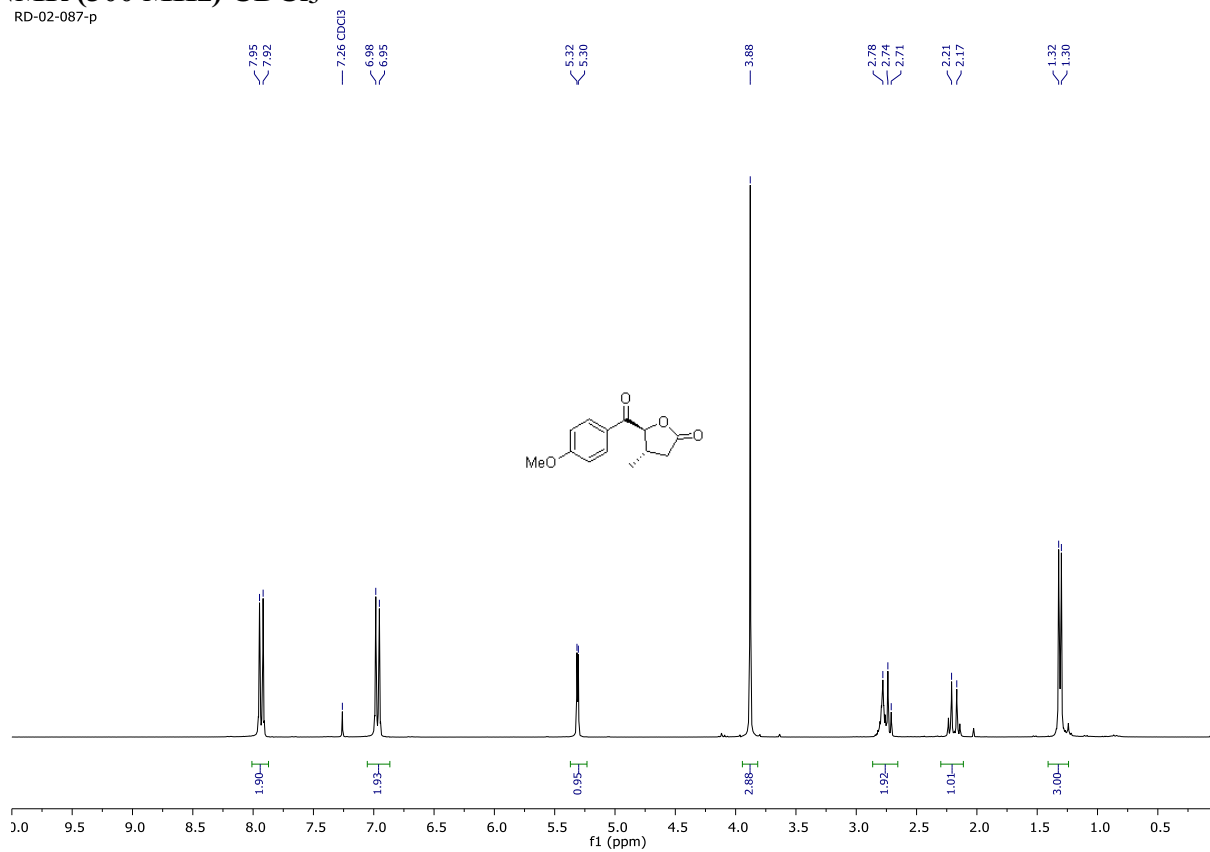
RD-02-084-p-carbone



***trans*-5-(4-methoxybenzoyl)-4-methyldihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74I)**

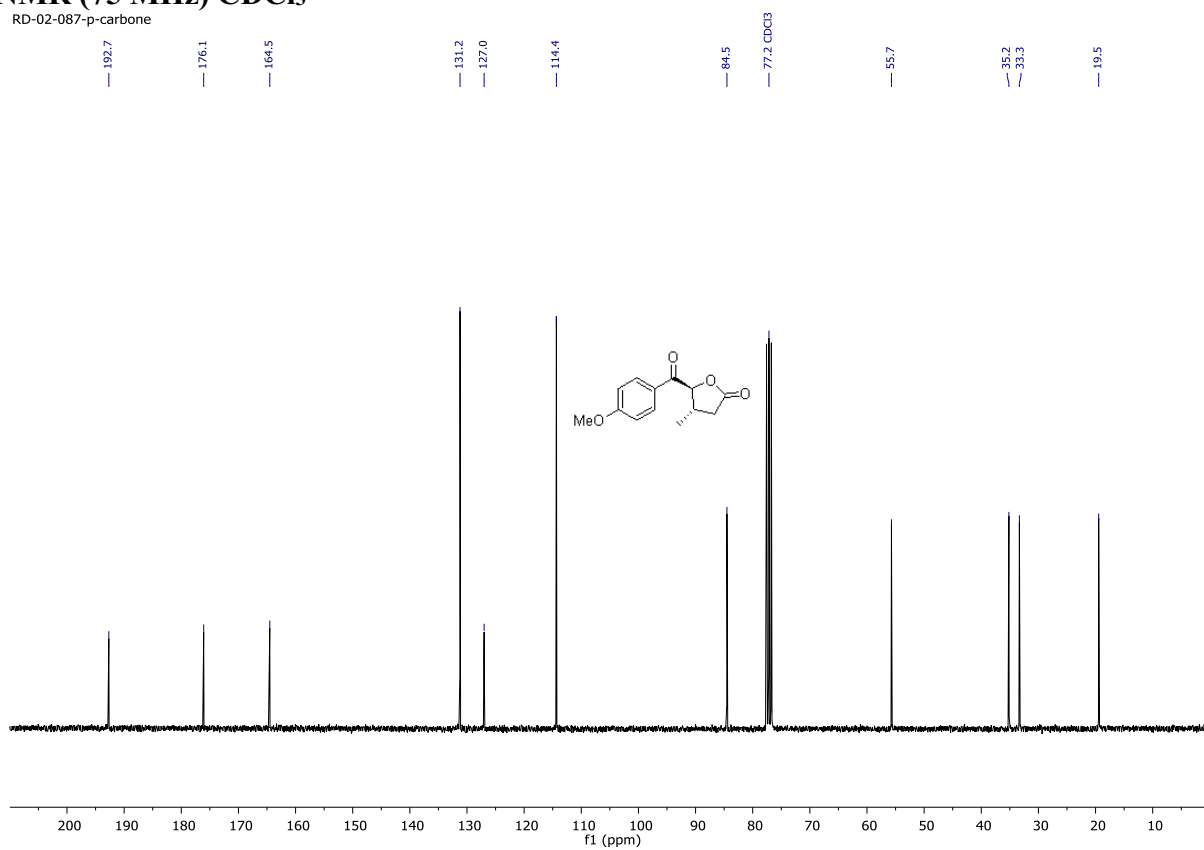
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-087-p



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

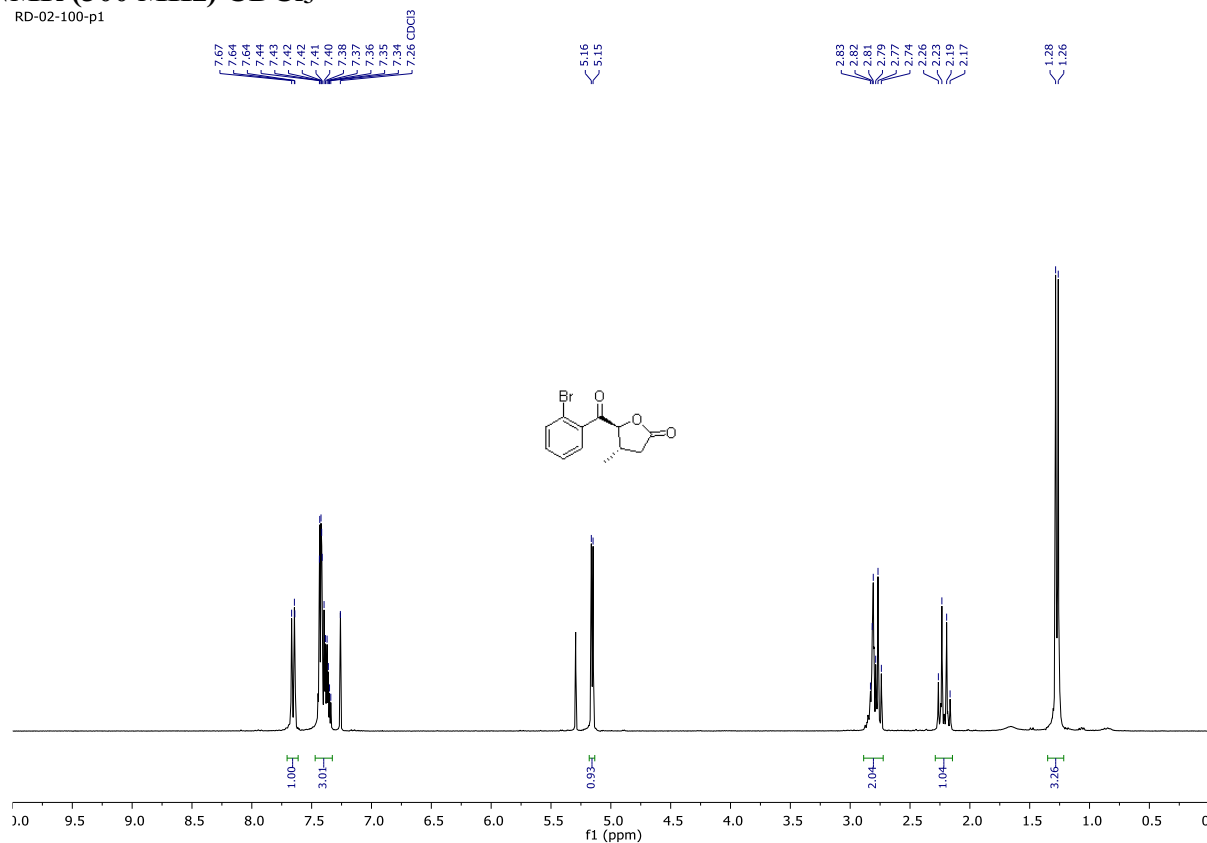
RD-02-087-p-carbone



***trans*-5-(2-bromobenzoyl)-4-methyldihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74m)**

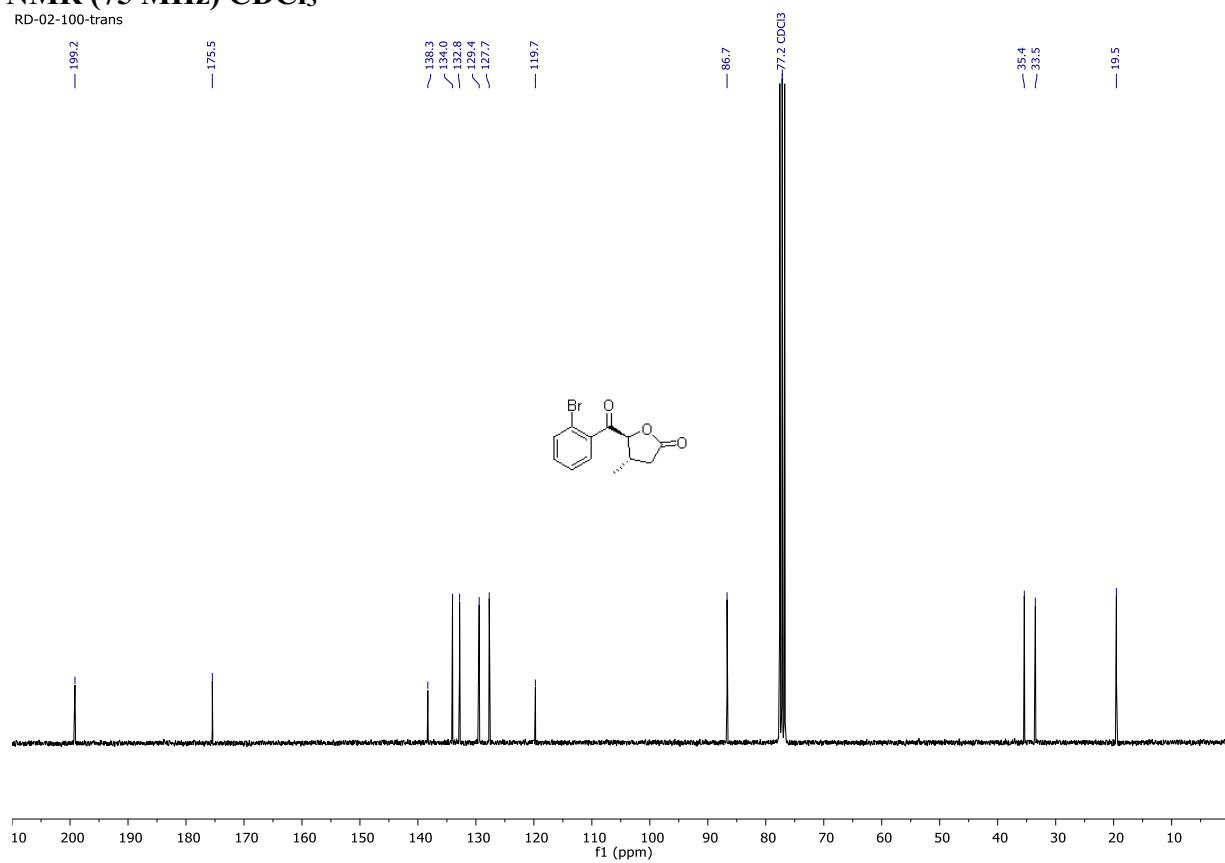
^1H NMR (300 MHz) CDCl_3

RD-02-100-p1



^{13}C NMR (75 MHz) CDCl_3

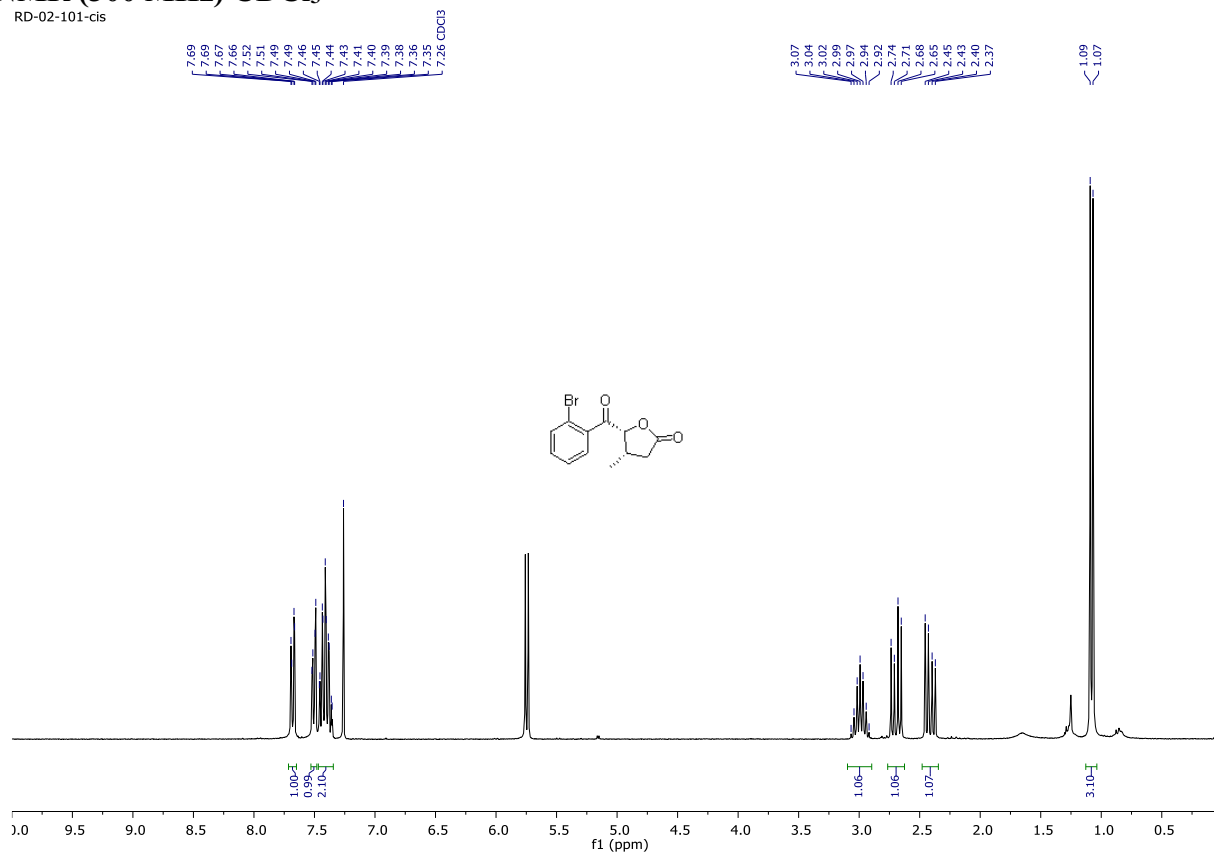
RD-02-100-trans



***cis*-5-(2-bromobenzoyl)-4-methyldihydrofuran-2(3H)-one (*cis*-74m)**

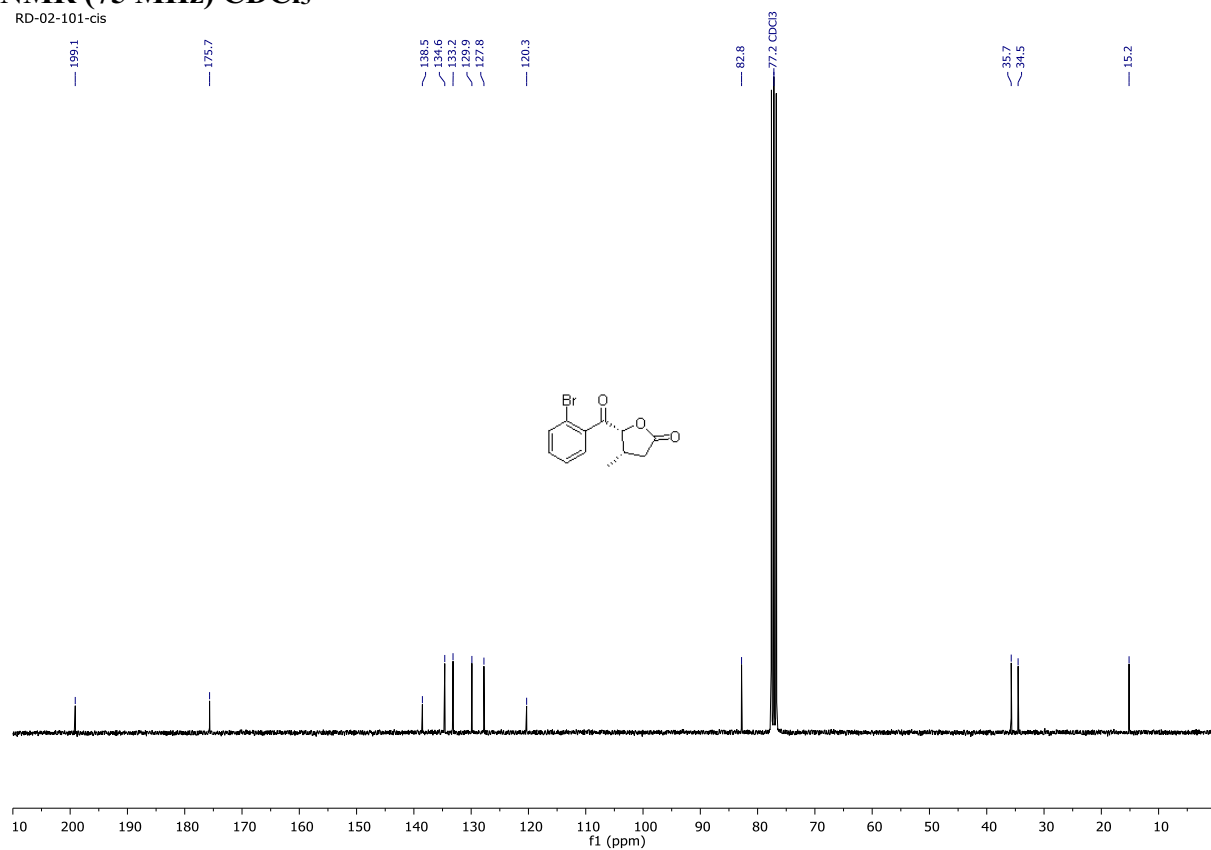
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-101-cis



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

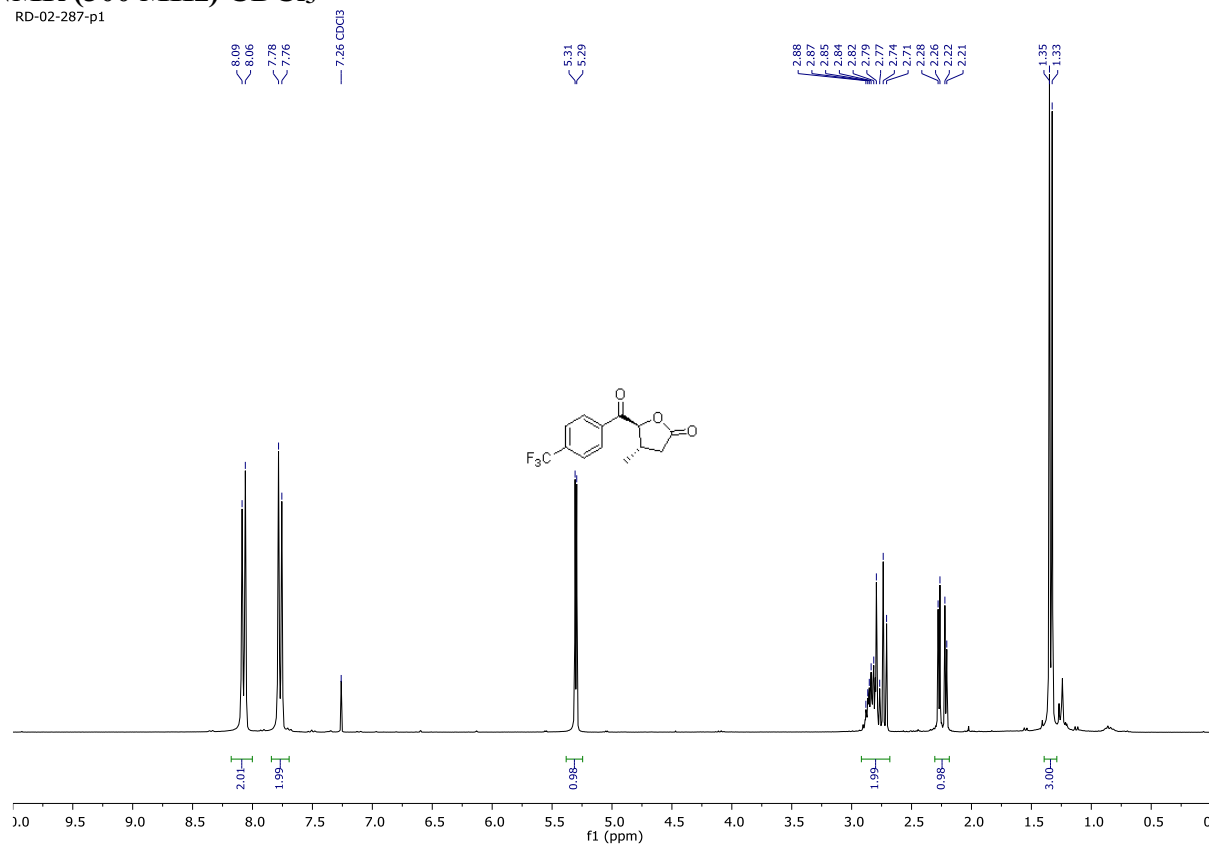
RD-02-101-cis



***trans*-4-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74o)**

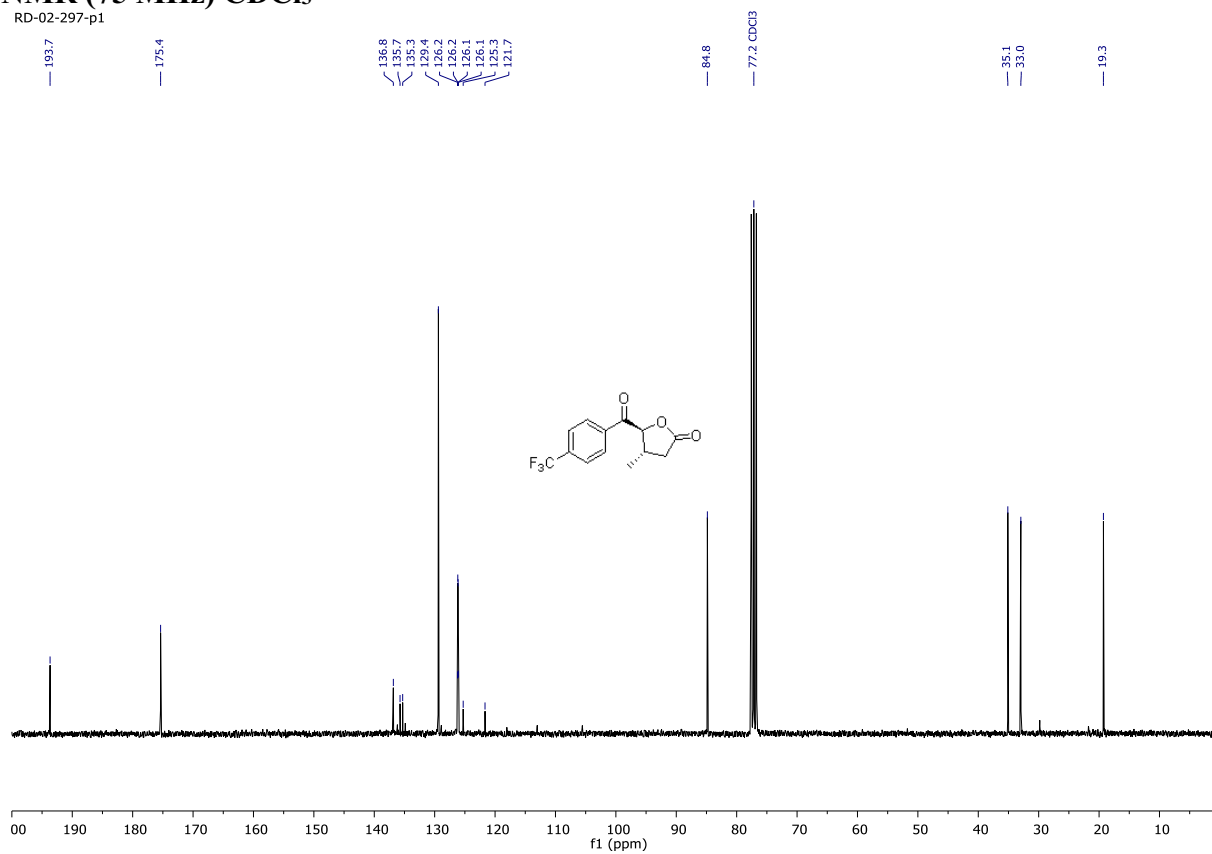
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-287-p1



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

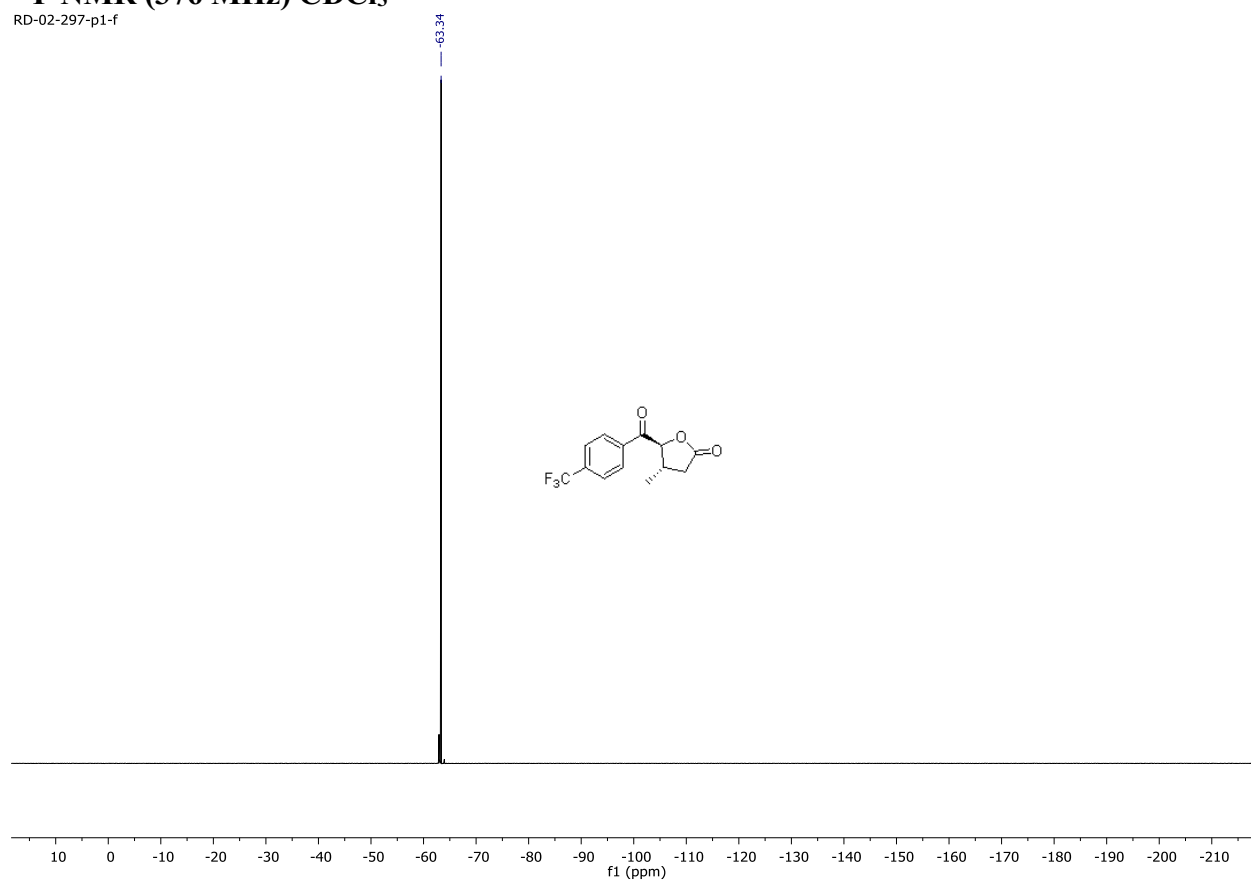
RD-02-297-p1



***trans*-4-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*trans*-74o)**

^{19}F NMR (376 MHz) CDCl_3

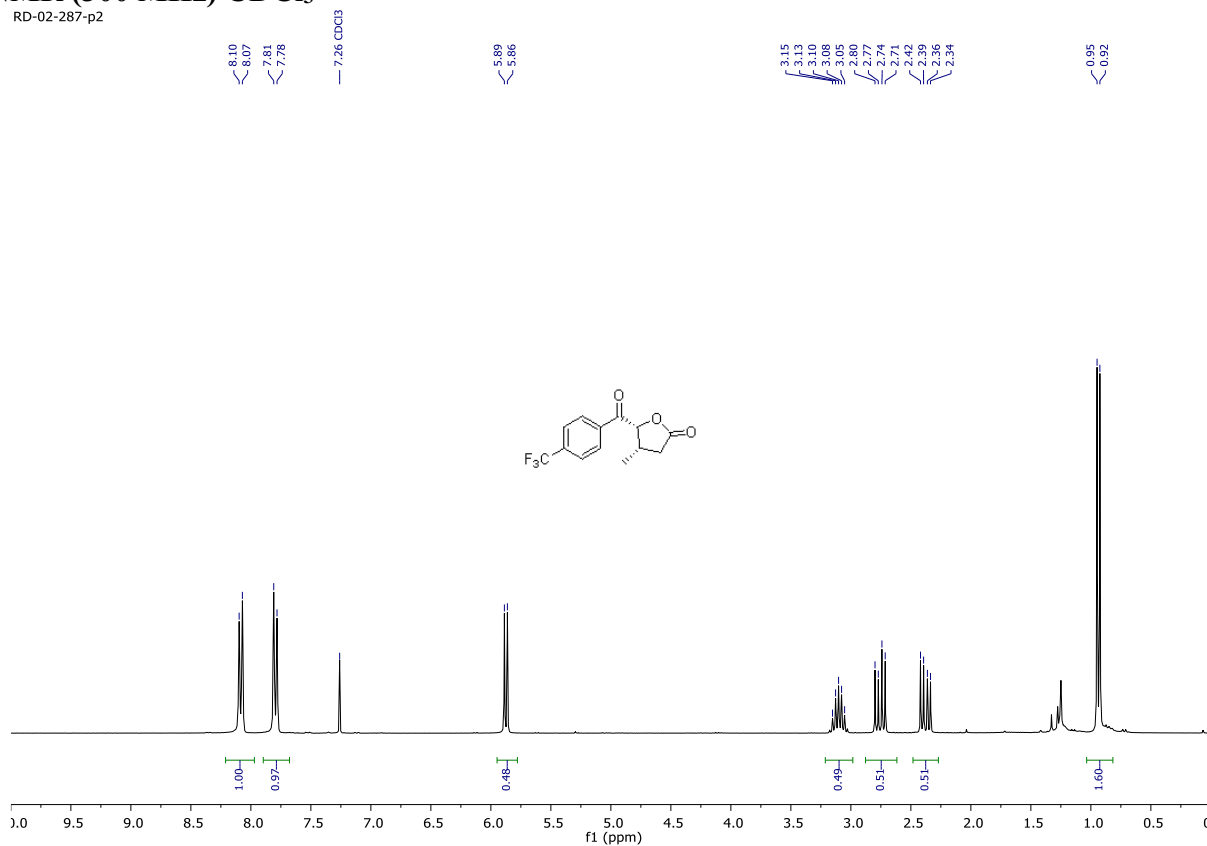
RD-02-297-p1-f



***cis*-4-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*cis*-74o)**

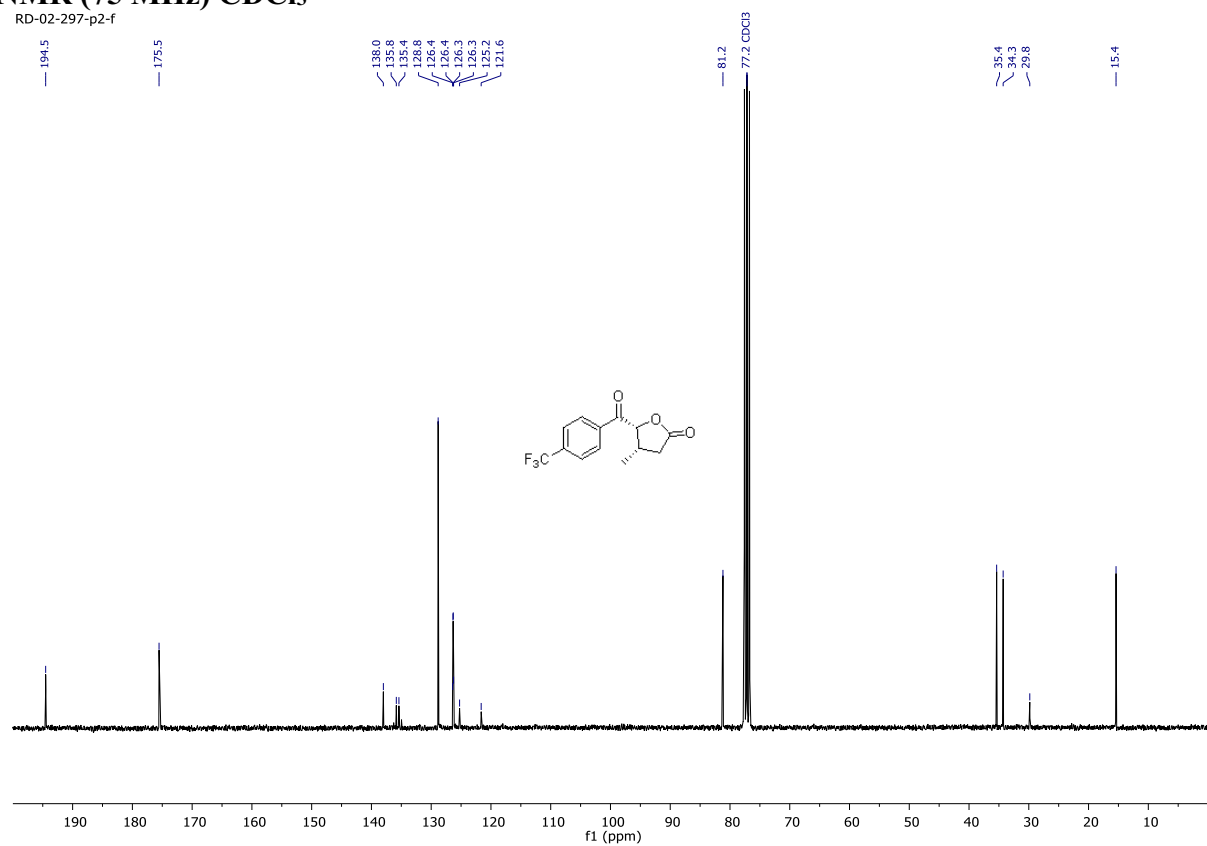
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-287-p2



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

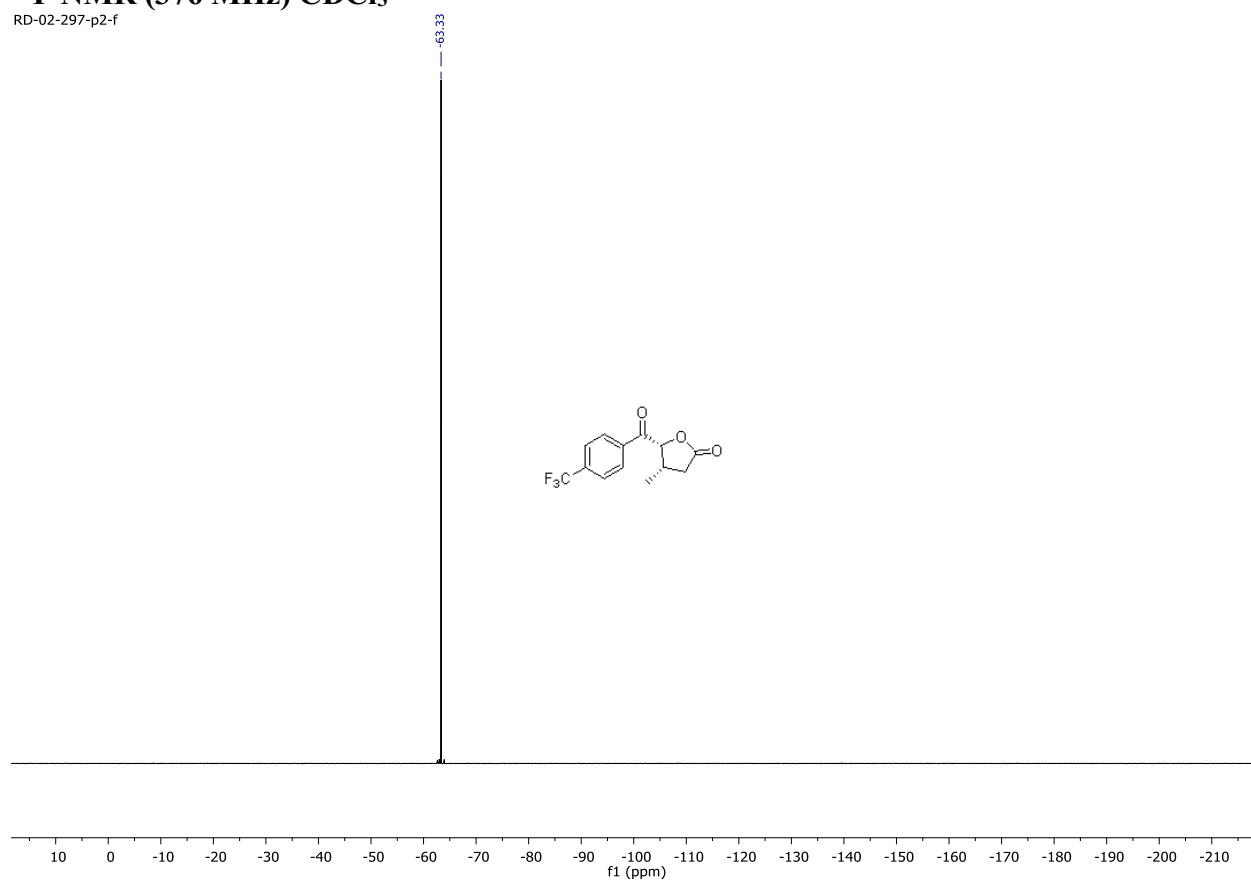
RD-02-297-p2-f



***cis*-4-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*cis*-74o)**

^{19}F NMR (376 MHz) CDCl_3

RD-02-297-p2-f



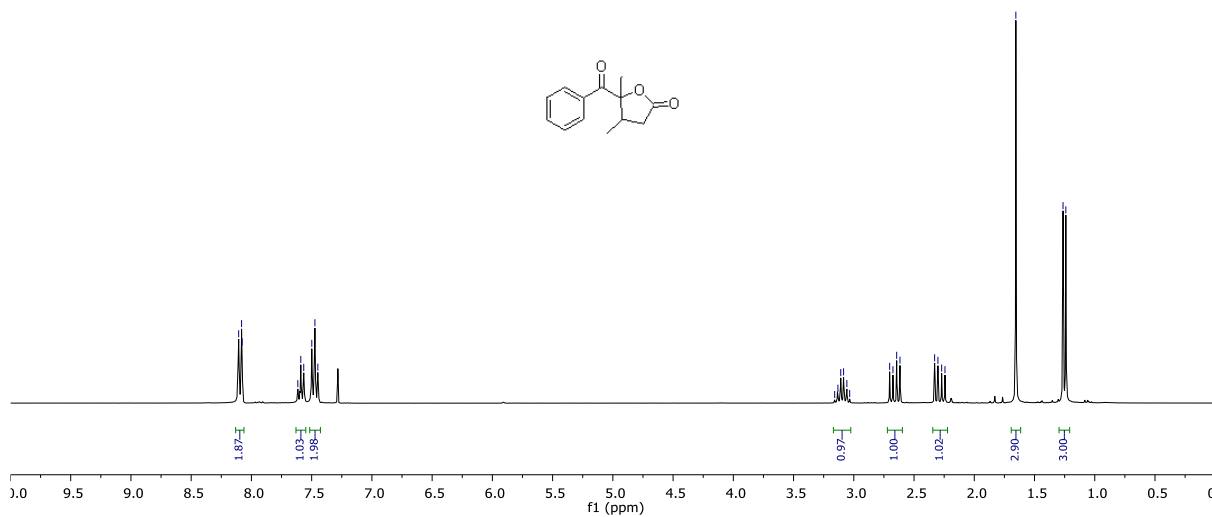
5-benzoyl-4,5-dimethyldihydrofuran-2(3H)-one (74p)

¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

RD-02-262-trans

8.11
8.08
7.61
7.59
7.50
7.47
7.45

3.16
3.13
3.11
3.08
3.06
3.03
2.70
2.68
2.64
2.62
2.33
2.30
2.27
2.24
1.65
1.26
1.24



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

RD-02-262

199.7

174.9

134.2
133.5
130.2
128.6

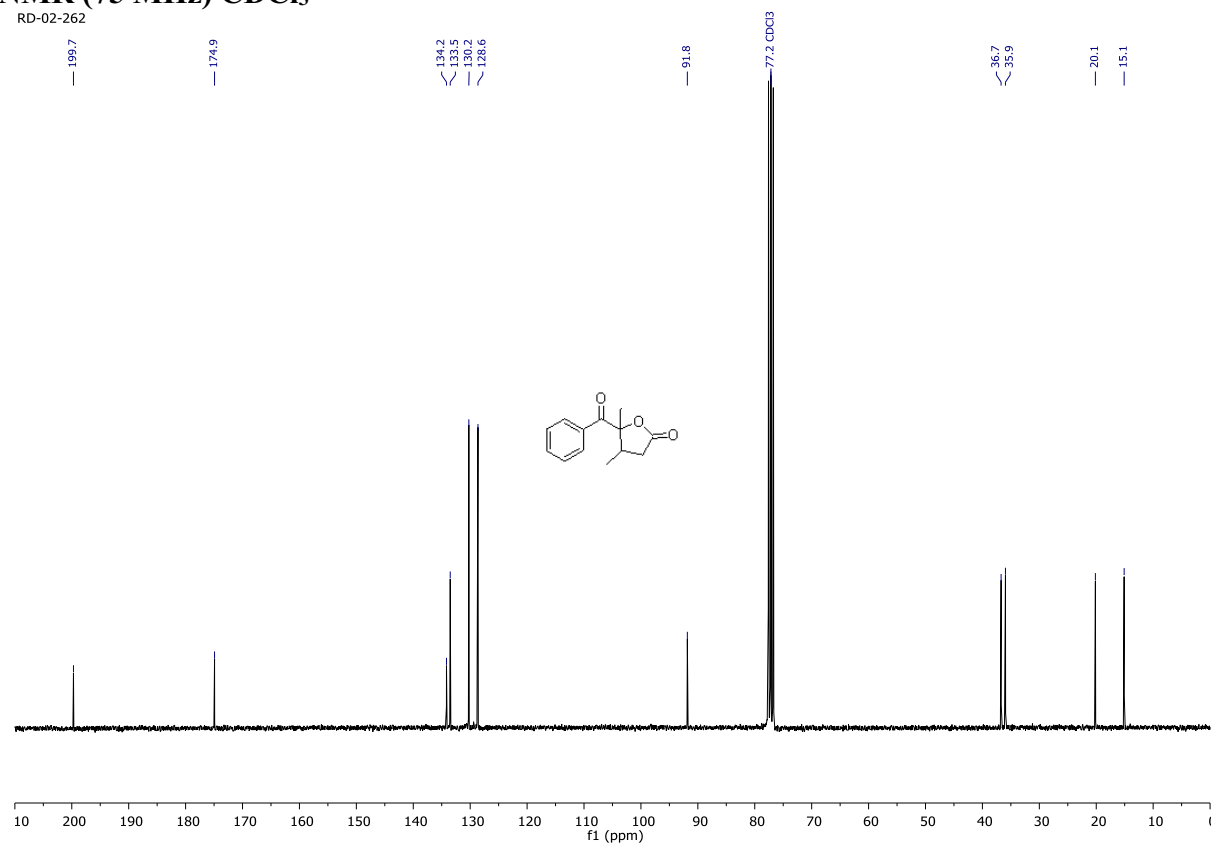
91.8

77.2 CDCl₃

36.7
35.9

20.1

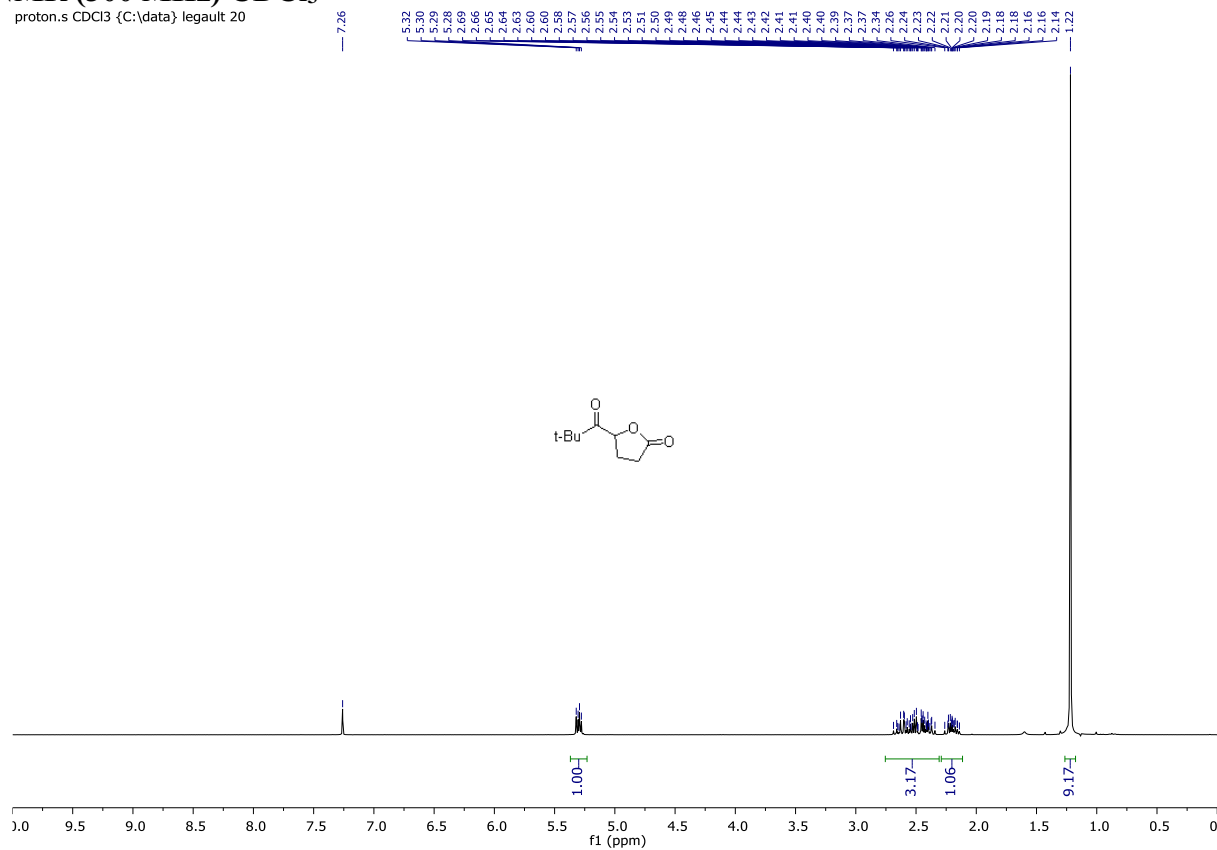
15.1



5-pivaloyldihydrofuran-2(3H)-one (74s)

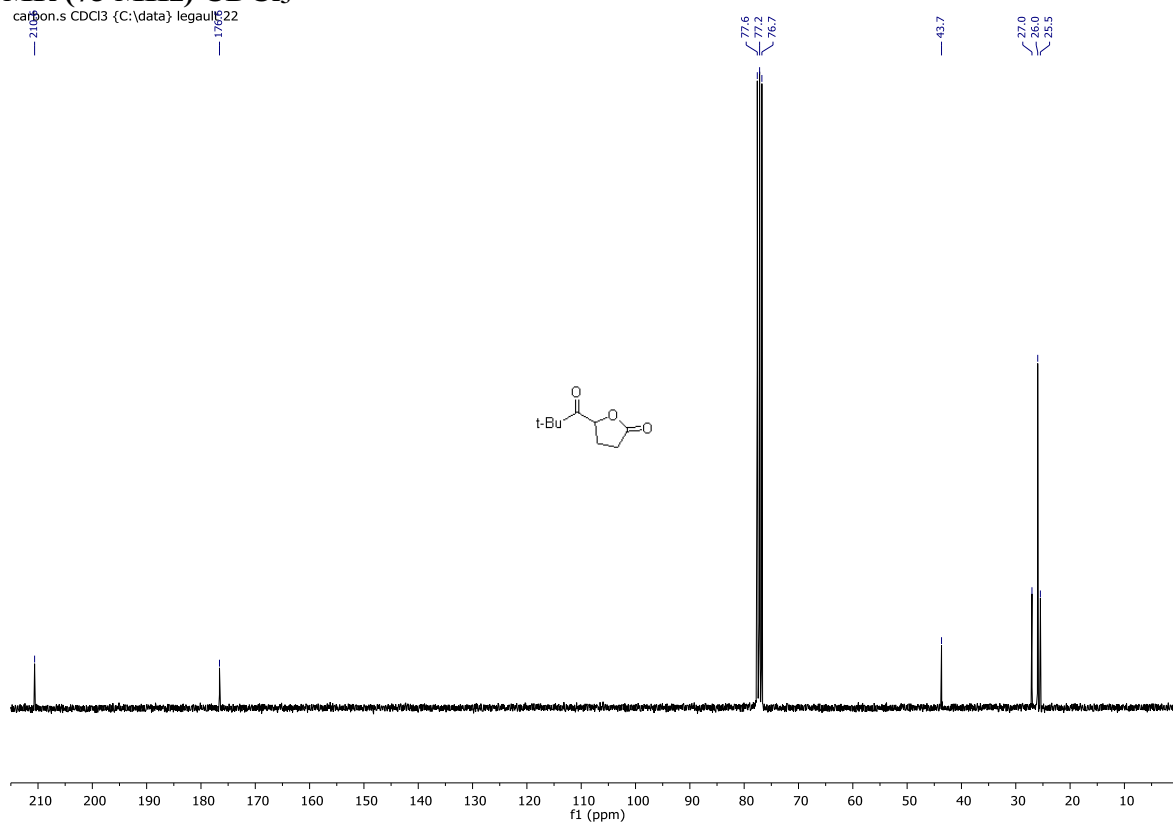
¹H NMR (300 MHz) CDCl₃

proton.s CDCl₃ {C:\data\ legault 20



¹³C NMR (75 MHz) CDCl₃

carbon.s CDCl₃ {C:\data\ legault 22



ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ
TRANS-74B

Table 1. Sample and crystal data for Legault_RD_02_165_p1.

Identification code	Legault_RD_02_165_p1	
Chemical formula	C ₁₂ H ₁₂ O ₃	
Formula weight	204.22 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal size	0.010 x 0.300 x 0.520 mm	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P 1 21/c 1	
Unit cell dimensions	a = 16.3009(6) Å b = 5.0408(2) Å c = 13.0593(4) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 109.402(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	1012.14(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.340 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.790 mm ⁻¹	
F(000)	432	

Table 2. Data collection and structure refinement for Legault_RD_02_165_p1.

Diffractometer	Bruker Apex DUO	
Radiation source	ImuS micro—focus source with MX optics, Cu K α	
Theta range for data collection	2.87 to 70.92°	
Index ranges	-19<= <i>h</i> <=19, -5<= <i>k</i> <=6, -14<= <i>l</i> <=15	
Reflections collected	12624	
Independent reflections	1909 [R(int) = 0.1293]	
Coverage of independent reflections	98.2%	
Absorption correction	multi-scan	
Max. and min. transmission	0.9920 and 0.6840	
Structure solution technique	direct methods	
Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Refinement program	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Data / restraints / parameters	1909 / 0 / 137	
Goodness-of-fit on F ²	1.137	
Final R indices	1214 data; I>2 σ (I) all data	R1 = 0.0565, wR2 = 0.1407 R1 = 0.0987, wR2 = 0.1725
Weighting scheme	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0764P)^2]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
Largest diff. peak and hole	0.255 and -0.261 eÅ ⁻³	
R.M.S. deviation from mean	0.064 eÅ ⁻³	

Table 3. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for Legault_RD_02_165_p1.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C1	0.3518(2)	0.5100(6)	0.2271(2)	0.0314(7)
C2	0.26941(19)	0.6314(5)	0.0539(2)	0.0298(7)
C3	0.3554(2)	0.7864(6)	0.0809(2)	0.0320(7)
C4	0.3887(2)	0.7649(6)	0.2047(2)	0.0383(8)
C5	0.19473(19)	0.8094(5)	0.0597(2)	0.0295(7)
C6	0.15631(19)	0.9975(5)	0.96798(19)	0.0282(7)
C7	0.1834(2)	0.0127(6)	0.87799(19)	0.0326(7)
C8	0.1489(2)	0.1999(6)	0.7981(2)	0.0338(7)
C9	0.0862(2)	0.3737(6)	0.8070(2)	0.0357(8)
C10	0.0569(2)	0.3564(6)	0.8946(2)	0.0348(7)
C11	0.0915(2)	0.1722(6)	0.9750(2)	0.0306(7)
C12	0.4166(2)	0.6538(7)	0.0300(2)	0.0462(9)
O1	0.37213(16)	0.3765(4)	0.30755(15)	0.0462(6)
O2	0.28591(13)	0.4310(4)	0.13700(13)	0.0339(5)
O3	0.17137(15)	0.8013(4)	0.13842(15)	0.0423(6)

Table 4. Bond lengths (\AA) for Legault_RD_02_165_p1.

C1-O1	1.197(3)	C1-O2	1.363(3)
C1-C4	1.489(4)	C2-O2	1.441(3)
C2-C5	1.534(4)	C2-C3	1.540(4)
C3-C4	1.529(4)	C3-C12	1.524(4)
C5-O3	1.210(3)	C5-C6	1.492(4)
C6-C11	1.401(4)	C6-C7	1.388(3)
C7-C8	1.380(4)	C8-C9	1.381(4)
C9-C10	1.381(4)	C10-C11	1.374(4)

Table 5. Bond angles ($^\circ$) for Legault_RD_02_165_p1.

O1-C1-O2	120.2(3)	O1-C1-C4	130.2(3)
O2-C1-C4	109.7(2)	O2-C2-C5	109.0(2)
O2-C2-C3	104.8(2)	C5-C2-C3	111.6(2)
C4-C3-C2	100.5(2)	C4-C3-C12	112.1(3)
C2-C3-C12	110.8(2)	C1-C4-C3	104.1(2)
O3-C5-C6	122.5(3)	O3-C5-C2	120.1(2)
C6-C5-C2	117.4(2)	C11-C6-C7	118.6(3)
C11-C6-C5	118.1(2)	C7-C6-C5	123.2(3)
C8-C7-C6	120.9(3)	C9-C8-C7	119.8(3)
C8-C9-C10	119.9(3)	C11-C10-C9	120.5(3)
C10-C11-C6	120.1(3)	C1-O2-C2	110.0(2)

Table 6. Torsion angles ($^\circ$) for Legault_RD_02_165_p1.

O2-C2-C3-C4	-32.2(3)	C5-C2-C3-C4	85.6(3)
O2-C2-C3-C12	86.5(3)	C5-C2-C3-C12	-155.7(2)
O1-C1-C4-C3	162.6(3)	O2-C1-C4-C3	-16.4(3)
C2-C3-C4-C1	28.9(3)	C12-C3-C4-C1	-88.8(3)
O2-C2-C5-O3	14.0(4)	C3-C2-C5-O3	-101.3(3)
O2-C2-C5-C6	-168.8(2)	C3-C2-C5-C6	75.9(3)
O3-C5-C6-C11	0.8(4)	C2-C5-C6-C11	-176.4(2)
O3-C5-C6-C7	178.8(3)	C2-C5-C6-C7	1.7(4)
C11-C6-C7-C8	1.6(4)	C5-C6-C7-C8	-176.5(3)
C6-C7-C8-C9	-0.5(4)	C7-C8-C9-C10	-1.3(4)
C8-C9-C10-C11	1.9(4)	C9-C10-C11-C6	-0.8(4)
C7-C6-C11-C10	-0.9(4)	C5-C6-C11-C10	177.3(3)
O1-C1-O2-C2	176.0(3)	C4-C1-O2-C2	-4.9(3)
C5-C2-O2-C1	-95.5(3)	C3-C2-O2-C1	24.1(3)

Table 7. Anisotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for Legault_RD_02_165_p1.The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C1	0.0399(18)	0.0270(16)	0.0322(14)	-0.0047(12)	0.0186(13)	0.0039(14)
C2	0.0415(19)	0.0228(16)	0.0273(14)	0.0014(11)	0.0145(12)	0.0027(13)
C3	0.0410(19)	0.0266(16)	0.0330(15)	0.0027(11)	0.0185(13)	0.0011(13)
C4	0.051(2)	0.0256(17)	0.0369(16)	-0.0056(12)	0.0126(15)	-0.0007(15)
C5	0.0375(18)	0.0227(16)	0.0311(14)	-0.0032(11)	0.0152(13)	-0.0021(13)
C6	0.0378(18)	0.0206(15)	0.0272(13)	-0.0030(11)	0.0125(12)	-0.0018(12)
C7	0.0438(19)	0.0274(16)	0.0291(14)	-0.0022(12)	0.0155(13)	0.0046(14)
C8	0.050(2)	0.0303(17)	0.0252(14)	-0.0002(11)	0.0180(13)	0.0007(15)
C9	0.047(2)	0.0234(16)	0.0323(14)	0.0008(11)	0.0077(14)	0.0003(14)
C10	0.0403(19)	0.0289(17)	0.0337(15)	-0.0014(12)	0.0101(14)	0.0056(14)
C11	0.0403(18)	0.0292(16)	0.0265(13)	-0.0054(11)	0.0168(12)	-0.0025(13)
C12	0.042(2)	0.057(2)	0.0481(19)	0.0020(15)	0.0263(16)	0.0048(17)
O1	0.0648(16)	0.0390(14)	0.0323(11)	0.0082(9)	0.0129(10)	0.0069(11)
O2	0.0472(13)	0.0234(11)	0.0300(10)	0.0028(8)	0.0113(9)	0.0000(10)
O3	0.0619(16)	0.0403(13)	0.0364(11)	0.0070(9)	0.0321(11)	0.0079(11)

Table 8. Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for Legault_RD_02_165_p1.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H2	0.2544	0.5474	-0.0194	0.036
H3	0.3445	0.9756	0.0573	0.038
H4A	0.4531	0.7611	0.2331	0.046
H4B	0.3680	0.9158	0.2380	0.046
H7	0.2262	0.8925	-0.1287	0.039
H8	0.1683	1.2092	-0.2628	0.041
H9	0.0631	1.5051	-0.2471	0.043
H10	0.0124	1.4727	-0.1007	0.042
H11	0.0715	1.1633	0.0354	0.037
H12A	0.4727	0.7465	0.0533	0.069
H12B	0.3911	0.6617	-0.0492	0.069
H12C	0.4255	0.4681	0.0533	0.069

Table 9. Hydrogen bond distances (\AA) and angles ($^\circ$) for Legault_RD_02_165_p1.

	Donor-H	Acceptor-H	Donor-Acceptor	Angle
C4-H4B...O1	0.99	2.49	3.409(4)	155.0
C4-H4B...O1	0.99	2.49	3.409(4)	155.0